N° d'ordre : 209

THÈSES

présentées à la
FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

pour obtenir le titre de
DOCTEUR - INGÉNIEUR

par

Pierre ROESLER
Ingénieur-Chimiste E.S.C.M.

1ère THÈSE

Contribution à l'étude de l'hétérocyclisation des α-acylaminonitriles

2ème THÈSE

Propositions données par la Faculté

Soutenues le 25 mai 1968 devant la Commission d'Examen

MM. J. B. DONNET . . . . Président

A. KIRRMANN
J.M. LEHN
J. P. FLEURY
. . . Examinateurs

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547018_0020

N° d'ordre : 209

THÈSES

présentées à la
FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

pour obtenir le titre de
DOCTEUR - INGÉNIEUR

par

Pierre ROESLER
Ingénieur-Chimiste E.S.C.M.

1ère THÈSE

Contribution à l'étude de l'hétérocyclisation des α-acylaminonitriles

2ème THÈSE

Propositions données par la Faculté

Soutenues le 25 mai 1968 devant la Commission d'Examen

MM. J. B. DONNET . . . . Président

A. KIRRMANN
J.M. LEHN
J. P. FLEURY
} . . . Examinateurs

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

UNIVERSITE DE STRASBOURG

FACULTE DES SCIENCES

Doyen : Professeur J.H.VIVIEN

Doyens Honoraires : A.KIRRMANN, P.LACROUTE, H.J.MARESQUELLE, G.MILLOT.

Professeurs Honoraires : P.DE BEAUCHAMP, L.BOISSELET, H.CARTAN, G.CERF, C.CHABAUTY, A.CHRETIEN, J.DENY, Ch.EHRESMANN, M.FRECHET, Mle S.GILLET, A.HEE, R.HOCART, A.KIRRMANN, G.LEMEE, P.L'HERITIER, A.LICHNEROWICZ, L.NEEL, Ch.SADRON, E.TERROINE, R.THIRY, H.VILLAT, H.WEISS, Et.WOLFF, J.YVON.

Maître de Conférences Honoraire: R.WEIL.

H.J.MARESQUELLE	T.	Biologie végétale
A.ROUSSEL	T.	Calcul différentiel et intégral et théorie des fonctions
H.FORESTIER	T.	Chimie générale
J.ROTHE	T.	Physique du Globe
P.LACROUTE	T.	Astronomie
J.H. VIVIEN	T.	Zoologie et Embryologie expérimentale
A.MAILLARD	T.	Physicochimie du Pétrole
S.GORODETZKY	T.	Physique générale et Physique nucléaire
L.SACKMANN	T.	Mécanique des Fluides
J.BYE	T.	Chimie Physique
R.LOMBARD	T.	Chimie organique
Mle M.PEREY	T.	Chimie nucléaire
S.GOLDSZTAUB	T.	Minéralogie et Pétrographie
P.JOLY	T.	Biologie générale
H.BENOIT	T.	Physicochimie macromoléculaire
P.CUER	T.	Physique générale et physique corpusculaire
G.MILLOT	T.	Géologie et Paléontologie
R.LECOLAZET.....	T.T.P.	Physique du Globe
H.SAUCIER	T.T.P.	Minéralogie
R.ROHMER	T.	Chimie minérale
Mle A.GAGNIEU	T.T.P.	Botanique
S.NIKITINE	T.	Physique générale
F.STUTINSKY	T.	Physiologie générale
B.WURTZ	T.T.P.	Chimie biologique
J.BRENET	T.	Electrochimie
G.OURISSON	T.T.P.	Chimie
A.COCHE	T.T.P.	Physique nucléaire
R.CERF	T.	Physique générale
J.FRENKEL	T.T.P.	Mathématiques
P.TAGLANG	T.	Physique
J.P.LONCHAMP	T.T.P.	Physique

A.DELUZARCHE	T.T.P.	Chimie
J.B.DONNET	T.T.P.	Chimie Physique
R.ARMBRUSTER	T.T.P.	Physique
A.ROCHE	T.T.P.	Physique du Globe
L.HIRTH	T.	Microbiologie
A.SIGOT	P.S.C.	Zoologie
J.COGNE	T.T.P.	Géologie
A.FUCHS	T.	Mécanique rationnelle
A.GALLMANN	T.T.P.	Physique
P.MIALHE	T.T.P.	Physiologie animale
J.P.EBEL	T.	Chimie biologique
J.PARROD	T.T.P.	Chimie
R.WEY	T.T.P.	Chimie
Mme D.MAGNAC	T.T.P.	Physique
M.DAUNE	P.S.C.	Physique
J.P.ADLOFF	T.T.P.	Chimie nucléaire
D.BERNARD	T.T.P.	Méthodes mathématiques de la physique
M.ZISMAN	T.T.P.	Mathématiques
E.DANIEL	T.	Physique expérimentale
P.CHEVALLIER	T.	Physique
J.GREMILLARD	T.T.P.	Mécanique des Fluides
P.CARTIER	T.	Mathématiques
G.REEB	T.	Topologie
F.NORGUET	T.	Analyse supérieure
R.CHAUVIN	T.	Psychophysiologie
J.WUCHER	P.S.C.	Physique
Mme M.BRINI	P.S.C.	Chimie
G.PERNY	P.S.C.	Physique
R.BARO	P.S.C.	Physique
H.DURANTON	P.S.C.	Botanique
R.WEISS	T.T.P.	Chimie
P.FEDERLIN	T.T.P.	Chimie
J.LERAY	P.S.C.	Physique
J.P.SCHWING	P.S.C.	Chimie
M.SIESKIND	P.S.C.	Physique
G.MONSONEGO	T.	Physique théorique
P.GABRIEL	T.T.P.	Mathématiques
C.WIPPLER	T.	Physicochimie des Hauts Polymères industriels
P.A.MEYER	T.T.P.	Mathématiques
G.WEILL	P.S.C.	Physique
J.M.BLOCH	T.	Chimie
A.CLAUSS	P.S.C.	Chimie
E.FOLLENIUS	P.S.C.	Zoologie
J.LUCAS	P.S.C.	Géologie
G.GLAESER	T.	Mathématiques
J.J.THIEBOLD	P.S.C.	Biologie animale

Professeurs Associés :

S.R. DE GROOT ..... Physique
R.MARCHESSAULT ..... Physicochimie macromoléculaire
G.LUMER ..... Mathématiques
R.MORIARTY ..... Chimie organique
J.AUSLANDER ..... Physique corpusculaire

Maîtres de Conférence

H.DANAN ..... Physique
Mme WINTER Ch. ..... Physique
J.P.EBERHART ..... Minéralogie
Mme D.CAGNIANT ..... Chimie
X.FERNIQUE ..... Mathématiques
J.STREITH ..... Chimie
J.H.WEIL ..... Chimie Biologique
F.GAUTIER ..... Physique propédeutique
G.SUTTER ..... Physique électronique
D.FOATA ..... Mathématiques
J.L.VERDIER ..... Mathématiques
J.M.LEHN ..... Chimie
Cl.ROBERT ..... Physique
Mr.LACROUTE ..... Biologie végétale
M.GOUNOT ..... Botanique
J.PRADINES ..... Mathématiques
A.GIRARDIE ..... Biologie animale
F.BECKER ..... Physique mathématique
J.DEHAND ..... Chimie minérale
Cl.GODBILLON ..... Mathématiques
M.KAROUBI ..... Mathématiques
A.MIGNOT ..... Mathématiques appliquées

Maître de conférences Associé :

V.AVANISSIAN ..... Mathématiques

Secrétaire : G.SAINT-PE

A MON MAITRE

Monsieur le Professeur Jean-Pierre FLEURY

A MA FEMME

A MES PARENTS

A V A N T - P R O P O S

Le présent travail a été effectué de 1964 à 1967 au Laboratoire de Chimie Organique Générale de l'Ecole Supérieure de Chimie de Mulhouse.

Qu'il me soit permis tout d'abord d'exprimer à mon Maître, Monsieur le Professeur Jean-Pierre FLEURY, mes sentiments de vive reconnaissance pour l'intérêt constant et la grande sollicitude avec lesquels il a toujours guidé mes recherches.

Je tiens à exprimer ma gratitude à Monsieur le Professeur DONNET de l'honneur qu'il me fait en acceptant de présider le jury de cette thèse.

Monsieur le Professeur LEHN a bien voulu faire partie de ce jury; qu'il me permette de l'en remercier.

Je suis très sensible au grand honneur que me fait Monsieur le Professeur KIRRMANN, de la Faculté des Sciences de Paris, d'avoir bien voulu consacrer une partie de son temps à venir juger ce travail.

Je remercie vivement le C.N.R.S. dont l'appui matériel a rendu possible l'accomplissement de ce travail.

Je remercie également tous les chercheurs et techniciens du laboratoire de chimie organique générale, et particulièrement Messieurs KILLE et PEROL, qui m'ont permis de travailler dans les meilleures conditions.

.../...

Mon hommage respectueux va aussi à tous mes anciens Professeurs auxquels je dois ma formation scientifique.

La présentation de ce travail sous forme de compilation de mémoires publiés au Bulletin de la Société chimique de France nous a semblé rendre nécessaire l'adjonction:

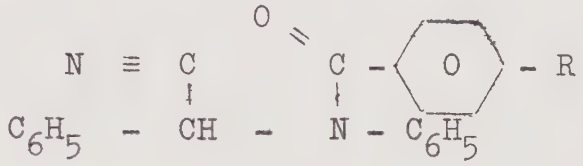
- d'une introduction situant le cadre et les buts originels de notre travail, son déroulement chronologique en fonction des difficultés rencontrées, et enfin la présentation des résultats obtenus.

- d'une conclusion générale, dans laquelle il est fait brièvement mention de résultats non publiés.

INTRODUCTION

Dans le cadre général des travaux poursuivis au laboratoire sur l'hétérocyclisation des nitriles α-acylaminés, nous nous étions fixés au départ les objectifs suivants:

- synthèse d'une série d' α acylaminonitriles de formule générale

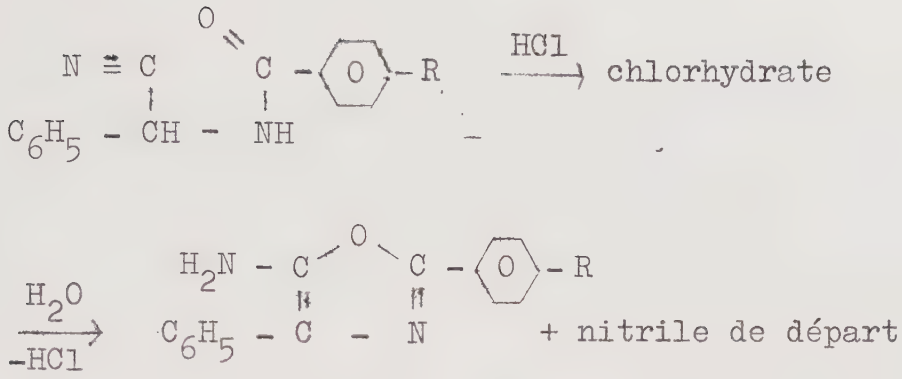


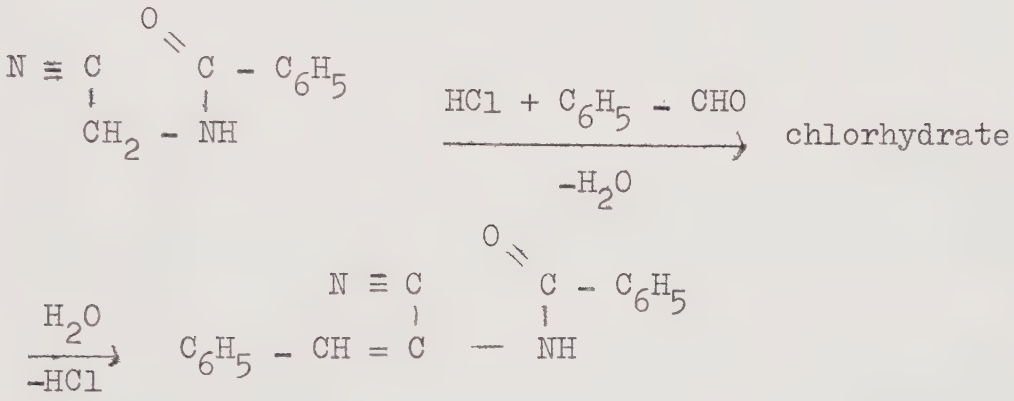
- étude du comportement de tels composés sous l'action d'un acide fort, en particulier de l'acide chlorhydrique; étude de la structure - cyclique ou non - des chlorhydrates.

- ultérieurement, étude des possibilités de préparation, à partir des chlorhydrates supposés cycliques, de dérivés à caractère mésoionique de type

On savait déjà que les produits mésoioniques - en particulier les sydnono-imines- possèdent fréquemment des propriétés pharmacodynamiques dignes d'intérêt. Dans un dernier stade, une étude en ce sens était également envisagée.

Outre les données de la littérature, nous disposions de résultats acquis au laboratoire, non encore publiés, concernant la cyclisation du nitrile α phényl hippurique (1., G. KILLE) et la réactivité du nitrile hippurique (2., A.BAYSANG).

1. 

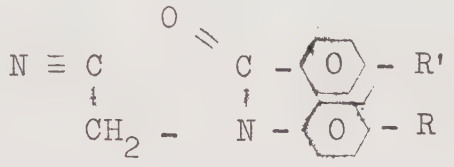
2. 

Dans ces deux cas, la structure cyclique des chlorhydrates ne faisait plus guère de doutes et des études se poursuivaient afin de déterminer laquelle des différentes formes tautomères possibles correspondait à la structure exacte. Dans ce contexte, le choix d'une série d'α-acylaminonitriles différant de ceux étudiés par G.KILLE par la substitution de l'azote amidique par un reste phényle s'explique par les considérations suivantes:

- dans le cas où la cyclisation se fait là aussi - ce qui restait à démontrer - le nombre de structures tautomères possibles pour de tels chlorhydrates diminue considérablement.

- à partir de tels chlorhydrates cycliques, tout traitement provoquant l'élimination d'une molécule d'acide chlorhydrique, s'il ne détruit pas le cycle, conduit nécessairement à des dérivés à caractère mésoionique.

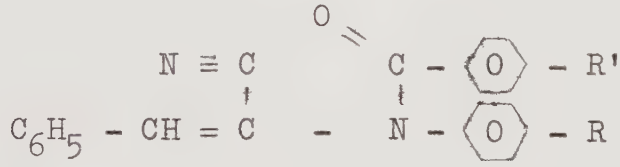
En fait les résultats expérimentaux furent relativement décevants, par suite du caractère impurifiable et instable des produits isolés, et ne devaient aboutir qu'à une présomption de cyclisation. Nous avons alors synthétisé une deuxième série d'α acylaminonitriles de formule générale



dans le double but:

- de nous livrer aux mêmes études que précédemment, mais cette fois-ci sur des nitriles non substitués sur le carbone en α du groupe C ≡ N.

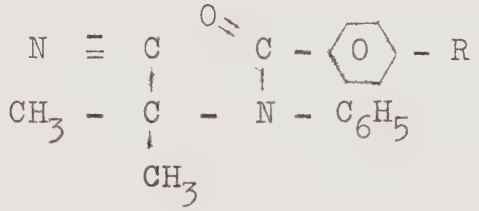
- de déterminer si la condensation de BAYSANG avec le benzaldéhyde était toujours possible, le nitrile de départ ne différant là encore que par une substitution à l'azote amidique. Une telle condensation eût donné accès à des nitriles



ne portant plus de protons sur le carbone en α du groupe C ≡ N, et dont le comportement aurait été étudié.

Si le premier objectif a été atteint - quoique les résultats obtenus aient été tout aussi fragmentaires que pour la première série - il n'en a pas été de même du second.

Faute de pouvoir préparer par cette voie des nitriles disubstitués sur le carbone α du groupe $C \equiv N$, nous avons donc synthétisé une troisième série d' α acylamino-nitriles



dont nous avons étudié les chlorhydrates.

Arrivés à ce stade de nos recherches, aucune conclusion catégorique n'était permise au vu des résultats obtenus. L'emploi ultérieur de l'acide trifluoracétique à la place de l'acide chlorhydrique et l'utilisation systématique de la R.M.N. selon une méthode récemment qualifiée de "R.M.N. dynamique" (1) se sont alors révélés fructueux; l'ensemble des hypothèses que nous avions formulées, principalement sur la base des données I.R., se sont trouvées confirmées.

Le premier mémoire (N°98) décrit la synthèse et les propriétés physiques des α-acylaminonitriles de départ; comme il est ultérieurement fait un usage intensif des techniques I.R. et R.M.N., nous avons cru devoir approfondir quelque peu l'examen spectroscopique de ces nitriles. Les bases de départ de nos recherches étant extrêmement voisines, ce premier mémoire a été rédigé en collaboration avec Monsieur G.KILLE; les initiales G.K. ou P.R. placées au début des paragraphes délimitent les contributions respectives. L'étude systématique de l'action de divers acides forts sur les α-acylaminonitriles fait l'objet du second mémoire (N°794). Les propriétés des sels cycliques résultant de cette action sont décrites dans le troisième mémoire (N°99).

1) J.E. DUBOIS et P.BAUER, Bull.Soc.chim., 1967, 1156.

N° 98. — Hétérocyclisation des nitriles α-acylamines.

I. — α-Acylaminonitriles de départ. Préparation, spectres IR et RMN,

par Pierre Roesler, Gérard Kille et Jean-Pierre Fleury.

(Laboratoire de Chimie Organique Générale, École Supérieure de Chimie, 68-Mulhouse.)

(*Manuscrit reçu le* 15.11.66.)

La synthèse d'une série d'α-acylaminonitriles, utilisés ultérieurement pour la formation d'amino-5 oxazoles, est décrite. Les spectres d'absorption IR et RMN ont été analysés; l'intensité d'absorption de la bande νC ≡ N a été plus particulièrement étudiée.

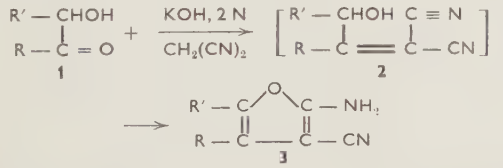
Introduction.

La cyclisation de nitriles porteurs d'un hétéroatome (N, S ou O le plus souvent) dans la chaîne a déjà été signalée à différentes reprises. On trouvera dans les Cahiers de Synthèse Organique (1) un certain nombre d'exemples correspondant au schéma suivant :

Des amino-pyrroles (et benzopyrroles), des amino-pyridines (et quinoléines), des amino-pyrazolines, pyrimidines ou pipérazines ont ainsi pu être préparés.

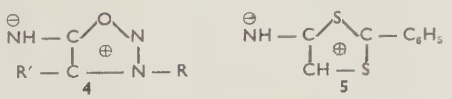
Toutes ces cyclisations procèdent de la formation d'une liaison entre l'hétéroatome nucléophile et le carbone électrophile du groupe nitrile. La réaction est effectuée soit en milieu basique, qui produit un centre nucléophile sur l'hétéroatome, soit en milieu acide qui exalte le pouvoir accepteur de la fonction nitrile. Du point de vue formel, une telle cyclisation ressemblera à l'hydrolyse du groupement nitrile, réalisable elle aussi en milieu basique ou acide.

Parmi les exemples plus récents de telles cyclisations, nous citerons l'obtention d'amino-2 furannes (2, 3, 4, 5, 6, 7) d'amino-2 thiophènes (8) ou d'amino-2 pyrrole (9) à partir de dérivés bifonctionnels et de méthylènes actifs du type $X - CH_2 - CN$ ($X = -CN$, $-COOR$, $-CONH_2$, $-CO-C_6H_5$, $-C_6H_4-NO_2$). Ainsi, l'acyloïne **1** se condense avec le malodinitrile pour former l'amino-2 furanne **3**, vraisemblablement par l'intermédiaire d'un nitrile **2**, substitué en γ par un hétéroatome d'oxygène susceptible d'induire la cyclisation.

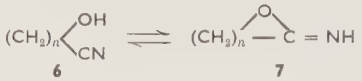


Dans le domaine de la formation d'hétérocycles à 5 maillons et 2 (ou 3) hétéroatomes, la cyclisation des hydrazones et oximes de β cétonitriles (conduisant à des amino-5 pyrazoles, respectivement des amino-5 isoxazoles) est connue depuis fort longtemps (10). On peut toutefois signaler à ce propos que dans ce cas la cyclisation se fait spontanément en milieu neutre et que l'hydrazone ou oxime intermédiaire n'est souvent même pas isolable.

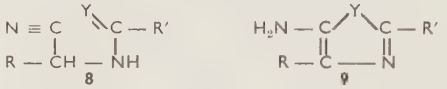
C'est également à des nitriles que l'on s'adresse pour réaliser des composés mésoioniques du type imino-5 oxadiazoles **4** (11, qui donne un résumé bibliographique) ou dithiolone imine **5** (12).



On prétend également (23) qu'il existe un équilibre entre les ω-cyanoalcanols **6** et les imino-lactones **7** isomères ($n = 2, 3, 4$ et 5), affirmation pour le moment uniquement basée sur l'examen des spectres IR et qui mériterait probablement un examen plus approfondi.



C'est dans ce contexte que nous nous sommes intéressés à la cyclisation des α-acylaminonitriles (**8**, Y = O) en amino-5 oxazoles (**9**, Y = O). Le principe d'une telle cyclisation était acquis dès 1948 (**13**, Y = O, R = $COOC_2H_5$, R′ = $-CH_2-C_6H_5$, $-C_6H_5$ ou $-C_5H_9$) et différents auteurs l'ont appliqué entre temps, soit



en série oxazolique, soit en série thiazolique (**9**, Y = O ou S, R = —Al, —Ar, —CN, —COOR, —CHO, R′ = Ar, —NH—R, SH) (réf. 14 à 22); la cyclisation est en général obtenue par action de l'acide chlorhydrique sec dans un milieu organique indifférent.

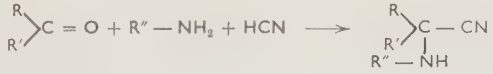
Toutefois, le mécanisme et les limites de cette réaction n'ont guère été approfondis. Dans cette série d'articles, nous nous proposons d'élucider un certain nombre de points restés obscurs jusqu'à présent, à savoir, entre autres : la structure, cyclique ou non, des chlorhydrates obtenus par action de l'acide chlorhydrique sur les α-acylaminonitriles, la possibilité d'obtention des imino-oxazolones à caractère mésoionique, les propriétés physiques et chimiques des amino-5 oxazoles encore très peu connues jusqu'à présent, etc...

Nous décrirons dans ce premier article la préparation et certaines propriétés physiques des nitriles α-acylaminés qui nous ont servi dans cette étude.

I. — Synthèse des nitriles de départ.

1. *Synthèse des α-aminonitriles.*

Les différentes voies d'accès aux α-aminonitriles ne sont que des variantes de la très ancienne réaction de Strecker (24) :

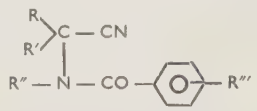


Les modes opératoires suivis mettent en jeu un composé carbonylé qui est, soit un aldéhyde (25, 26) ou son composé

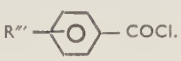
bisulfitique (27), soit une cétone (28), de l'ammoniaque ou une amine primaire et de l'acide cyanhydrique ou du cyanure de potassium.

2. *Synthèse des α-acylaminonitriles.*

Le passage des α-aminonitriles aux α-acylaminonitriles



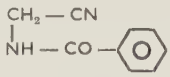
se fait par action d'un chlorure d'acide



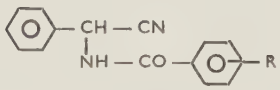
Pour des raisons d'encombrement stérique, la réaction s'effectue plus aisément — et les rendements sont supérieurs — lorsque R″ = H. Les nitriles ainsi synthétisés peuvent être classés en deux catégories principales (substitués ou non à l'azote) que l'on peut diviser en trois sous-catégories selon le degré de substitution du carbone en α du groupe nitrile.

Au total, les vingt α-acylaminonitriles étudiés se répartissent en six classes :

Classe **10**

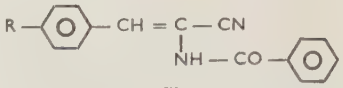


Classe **11**



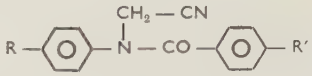
avec R = — H, *p*-CH_3, *p*-OCH_3, *p*-Cl, *p*-NO_2, *m*-NO_2, *o*-NO_2

Classe **12**



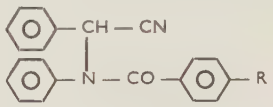
avec R = — H, *p*-CH_3, *p*-Cl

Classe **13**



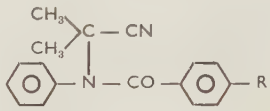
avec R = R′ = — H ; R = — H, R′ = *p*-NO_2 ; R = *p*-CH_3, R′ = — H ; R = *p*-Cl, R′ = — H

Classe **14**



avec R = — H, *p*-CH_3, *p*-NO_2

Classe **15**



avec R = — H, *p*-NO_2

II. — Étude des α-acylaminonitriles en spectrogrpahie IR.

1. *Étude qualitative* (G.K.).

Les échantillons dispersés en pastille de CsBr ont été étudiés sur un spectrophotomètre Beckmann IR 12. Les principales bandes d'absorption et leur attribution font l'objet du tableau I.

TABLEAU I

Nitriles	νC ≡ N	νC = O	νNH	δNH	Noyau benzénique				Divers
10	2 250	1 640	3 236	1 482	1 600	1 578	1 484	1 446	
11 R = — H	2 244	1 650	3 260	1 530	1 604	1 586	1 498	1 454	
R = *p*-CH_3	2 244	1 638	3 268	1 526	1 606	1 584	1 504	1 452	
R = *p*-OCH_3	2 252	1 636	3 300	1 534	1 606	1 584	1 504	1 452	
R = *p*-Cl	absente	1 650	3 260	1 530	1 604	1 586	1 498	1 454	
R = *p*-NO_2	2 244	1 646	3 276	(*)	1 604	1 598	1 498	1 450	vas.NO_2 1 520 vs.NO_2 1 340
R = *m*-NO_2	2 236	1 650	3 292	(*)	1 618	1 582	1 498	1 456	vas.NO_2 1 520 vs.NO_2 1 340
R = *o*-NO_2	absente	1 655	3 220	(*)	1 606	1 590	1 500	1 458	vas.NO_2 1 530 vs.NO_2 1 350
12 R = — H	2 218	1 660	3 236	1 482	1 600	1 578	1 484	1 446	νC = C 1 630
R = *p*-CH_3	2 214	1 658	3 260	1 480	1 600	1 582	1 508	1 444	νC = C 1 632
R = *p*-Cl	2 212	1 654	3 230	1 476	1 596	1 584	1 510	1 440	νC = C 1 626
13 R = R′ = — H	2 260	1 662	—	—	1 595	1 584	1 494	1 450	
R=—H, R′=*p*-NO_2	2 222	1 666	—	—	1 596	1 586	1 492	1 444	vas.NO_2 1 526 vs.NO_2 1 334
R = *p*-CH_3, R′=—H	absente	1 648	—	—	1 604	1 578	1 512	1 448	
R = *p*-Cl, R′ = — H	2 258	1 658	—	—	1 596	1 576	1 494	1 446	
14 R = — H	2 250	1 651	—	—	1 593	1 583	1 490	1 450	νCH tertiaire 2 930
R = *p*-CH_3	2 240	1 658	—	—	1 610	1 592	1 492	1 453	νCH tertiaire 2 920
R = *p*-NO_2	2 240	1 670	—	—	1 600	1 590	1 490	1 454	νCH tertiaire 2 942
									vas.NO_2 1 525 vs.NO_2 1 355
15 R = — H	2 225	1 655	—	—	1 598	1 590	1 490	1 447	
R = *p*-NO_2	2 244	1 664	—	—	1 598	1 590	1 494	1 456	vas.NO_2 1 525 vs.NO_2 1 370

(*) Gêné par vas.NO_2.

Dans la région 2 200-2 300 cm^{-1}, à l'exception des nitriles **15**, pour lesquels $\nu C \equiv N$ est nette, et des nitriles **12**, pour lesquels $\nu C \equiv N$ est intense, on observe pour tous les autres une bande nitrile très faible et parfois même indécelable. Or, il était important de mettre en évidence cette bande nitrile, car l'une des preuves de structure des « chlorhydrates » de nitrile est précisément la disparition de cette bande. De plus, s'il est bien connu que l'intensité de la bande nitrile varie considérablement en fonction de la nature du reste de la molécule, certains auteurs (29, 30) ont mis en évidence le rôle important de la substitution du carbone en α par un atome d'élément électronégatif; l'effet — I d'un reste — OR ou — NR_2 provoque une diminution d'intensité de la bande par variation du moment dipolaire de la liaison du groupe — $C \equiv N$. Ces considérations nous ont donc amenés à effectuer une étude détaillée et comparative de l'intensité de la bande nitrile pour les six types d'α-acylaminonitriles.

2. *Étude quantitative de l'absorption de la bande nitrile* (P.R.).

Pour exprimer quantitativement l'absorption de la bande nitrile, nous avons déterminé le coefficient d'extinction molaire ε_ν au nombre d'onde ν, donné par la loi de Beer :

$$\varepsilon_\nu = \frac{1}{Cl} \log_{10} \left(\frac{I_0}{I} \right)_\nu$$

où C est la molarité de la solution, l l'épaisseur de la cuve, I_0 et I étant les intensités des radiations incidentes et transmises. Les résultats expérimentaux font l'objet du tableau II, dans lequel sont également incluses les mesures faites à titre de comparaison sur l'acétonitrile et le phénylacétonitrile.

TABLEAU II

Nitriles	Molarité mole.l^{-1}	$\nu C \equiv N$	ε_ν
10	0,300	2 250	3,9
11 R = H	0,300	2 248	5,1
R = *p*-OCH_3	0,300	2 246	5,8
R = *p*-Cl	0,300	2 247	4,7
R = *p*-NO_2	0,300	2 248	4,5
R = *m*-NO_2	0,300	2 246	5,7
R = *o*-NO_2	0,300	2 248	4,4
12 R = H	0,300	2 222	88,7
—	0,100	—	83,9
—	0,030	—	77,3
R = *p*-CH_3	0,030	2 221	96,3
R = *p*-Cl	0,030	2 223	64,1
13 R = R' = H	0,300	2 257	3,7
R = H R' = *p*-NO_2	0,300	2 256	3,1
R = *p*-CH_3 R' = H	0,300	2 254	3,3
R = *p*-Cl R' = H	0,300	2 248	2,1
14 R = H	0,300	2 248	3,1
R = *p*-CH_3	0,300	2 246	3,1
R = *p*-NO_2	0,300	2 249,5	2,7
15 R = H	0,300	2 239	6,9
R = *p*-NO_2	0,300	2 241	10,6
Acétonitrile	0,309	2 253	31,3
Phénylacétonitrile	0,309	2 253	19,8

Ces résultats appellent les commentaires suivants :

— à la concentration utilisée pour nos solutions, la bande nitrile, même de faible intensité, a néanmoins toujours été identifiée avec précision;

— les valeurs de ε_ν données n'ont qu'une valeur relative dans le solvant utilisé. Différents auteurs (31), (32) ont mis en évidence l'influence du solvant utilisé et les variations considérables d'intensité qu'entraînent par exemple le passage d'un solvant comme le tétrachlorure de carbone à un solvant hydrogéné comme le chloroforme, par formation de liaisons hydrogène (33, 34). Dans le cas d'un solvant aussi fortement hydrogéné que la cyclohexanone et à la forte concentration utilisée, nécessaire pour obtenir une intensité mesurable, les interaction solvant-soluté peuvent expliquer la décroissance des valeurs observées de ε_ν en fonction de la concentration (cas du nitrile **12**, R = H, choisi pour tester la loi de Lambert-Beer en raison de l'intensité de sa bande nitrile);

— la substitution du carbone porteur du $C \equiv N$ par un groupe $-N\begin{smallmatrix}R'\\R\end{smallmatrix}$ affaiblit considérablement l'intensité de la bande nitrile; dans le cas des nitriles **15**, la disubstitution par deux restes méthyle à effet + I du carbone porteur du $C \equiv N$ atténue cet effet. Pour les nitriles **12** par contre, l'intensité de la bande nitrile est élevée; ceci provient d'une part de la conjugaison de la double liaison avec le groupe $C \equiv N$; d'autre part, cette même double liaison confère à la molécule une structure rigide $>C=C\begin{smallmatrix}CN\\N<\end{smallmatrix}$; l'effet — I du groupe $-N\begin{smallmatrix}R'\\R\end{smallmatrix}$ est alors beaucoup moins puissant que dans le cas de l'enchaînement $>N-\overset{|}{C}-CN$ soumis à la libre rotation.

III. — Étude des α-acylaminonitriles en RMN.

Les spectres ont été effectués (P.R.) en solution dans le deutérochlororoforme ou l'hexadeutérodiméthylsulfoxyde sur un appareil Varian A-60-A avec le tétraméthylsilane comme référence interne. Les déplacements chimiques δ en ppm des différents protons font l'objet du tableau III.

Les spectres des nitriles **10**, **11** et **12** présentent le plus d'intérêt. Le nitrile hippurique **10** posséde un enchaînement — NH — CH_2 — conduisant à un système AX_2. Les protons du carbone (2) donnent un doublet, le proton de l'azote (1) un triplet mal séparé, la constante de couplage J_{12} étant de 6 Hz. Le signal dû au proton fixé sur l'azote disparaît progressivement par addition d'eau lourde dans la solution.

Les nitriles **11** possèdent un enchaînement

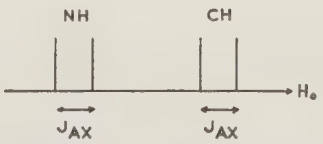
— NH — CH —

conduisant à un système AX; les deux protons donnent chacun un doublet (JAX = 8 Hz). Par adidtion d'eau lourde, le doublet du proton fixé sur l'azote disparaît progressivement, alors que le doublet du proton fixé sur le carbone se résout en un pic unique. La deutération de l'azote se fait de plus en plus rapidement, en passant de substituants positivants (R = *p*-OCH_3) à des substituants négativants (R = *m*-NO_2, R = *o*-NO_2, R=*p*-Cl, R = *p*-NO_2). De plus, si l'intégration des spectres (effectuée avant addition d'eau lourde) est équivalente pour le proton NH et le proton CH dans le cas où R = — OCH_3 ou — H (cf. fig. 1), il n'en est plus de même dans les autres cas; ainsi le signal d'intégration est deux fois plus faible pour le proton NH que pour le proton CH dans le cas où R = *p*-Cl ou *p*-NO_2 (cf. fig. 2). Du fait de l'action du solvant

TABLEAU III

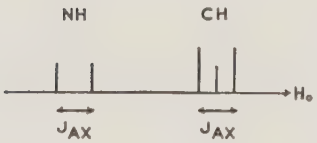
Nitriles	Solvant	Protons aromatiques	CH tertiaire	CH_2	CH_3	NH
10	$CDCl_3$	de 7,40 à 7,90	—	4,41	—	indécelable (*)
	$(CD_3)_2SO$	de 7,17 à 7,92	—	4,20	—	9,05
11 R = — H	$CDCl_3$	de 7,30 à 7,95	6,32	—	—	6,94
—	$(CD_3)_2SO$	de 7,17 à 8,00	6,32	—	—	9,67
R = *p*-CH_3	$(CD_3)_2SO$	de 7,10 à 8,00	6,38	—	2,39	9,65
R = *p*-OCH_3	$(CD_3)_2SO$	de 6,83 à 7,85	6,24	—	—	9,42
R = *p*-Cl	$(CD_3)_2SO$	de 7,20 à 7,90	6,30	—	—	9,74
R = *p*-NO_2	$(CD_3)_2SO$	de 7,20 à 8,30	6,30	—	—	9,97
R = *m*-NO_2	$(CD_3)_2SO$	de 7,27 à 8,69	6,33	—	—	10,02
R = *o*-NO_2	$(CD_3)_2SO$	de 7,20 à 8,10	6,22	—	—	9,68
12 R = — H	$CDCl_3$	de 7,40 à 7,90	6,89	—	—	indécelable (*)
—	$(CD_3)_2SO$	de 7,32 à 8,02	7,27	—	—	10,37
R = *p*-CH_3	$CDCl_3$	de 7,25 à 7,90	6,88	—	2,39	indécelable (*)
—	$(CD_3)_2SO$	de 7,25 à 8,15	7,20	—	2,34	10,45
R = *p*-Cl	$(CD_3)_2SO$	de 7,28 à 8,00	7,21	—	—	10,30
13 R = R′ = — H	$CDCl_3$	de 7,00 à 7,55	—	4,74	—	—
R = — H, R′ = *p*-NO_2	$CDCl_3$	de 7,05 à 8,10	—	4,78	—	—
R = *p*-CH_3, R′ = — H	$CDCl_3$	de 7,05 à 7,45	—	4,73	2,30	—
R = *p*-Cl, R′ = — H	$CDCl_3$	de 7,00 à 7,60	—	4,75	—	—
14 R = — H	$CDCl_3$	de 7,05 à 7,40	de 6,70 à 6,95	—	—	—
R = *p*-CH_3	$CDCl_3$	de 7,00 à 7,40	de 6,70 à 6,95	—	2,23	—
R = *p*-NO_2	$CDCl_3$	de 7,05 à 8,05	de 6,70 à 6,92	—	—	—
15 R = — H	$CDCl_3$	de 7,00 à 7,45	—	—	1,73	—
R = *p*-NO_2	$CDCl_3$	de 7,10 à 8,10	—	—	1,73	—

(*) Faible solubilité du nitrile dans $CDCl_3$.



I. rel. = 1 I. rel. = 1

Fig. 1. — 11 R = H.



I. rel. ≃ 0,5 I. rel. = 1

Fig. 2. — 11 R = *p*-NO_2.

(hexadeutérodiméthylsulfoxyde à moins de 0,1 % de $D_2O + H_2O$), il y a coexistence de deux formes

$$-ND-CH- \quad \text{et} \quad -NH-CH-.$$

Le proton fixé sur le carbone du dérivé deutéré donne un pic unique, alors que dans l'autre cas il donne un doublet; il en résulte sur le spectre une sorte de « triplet » de superposition où le pic médian est le moins intense. Dès l'addition d'eau lourde, le pic médian croît très rapidement jusqu'à disparition des deux pics extérieurs; il ne reste plus alors que la forme — ND — CH —.

Il faut également noter, dans le cas où R = — H, la différence considérable entre les déplacements chimiques du proton fixé sur l'azote lorsque les spectres sont pris dans le deutérochloroforme et l'hexadeutérodiméthylsulfoxyde; dans le premier cas, on obtient un doublet aplati de faible intensité centré à 6,94 ppm, tandis que dans le second le doublet est centré à 6,67 ppm. Dans le cas des nitriles **12**, on peut faire les mêmes remarques concernant le proton fixé sur le carbone, atténuation lente (si R = — H ou *p*-CH_3) ou rapide (R = *p*-Cl) du signal par addition d'eau lourde.

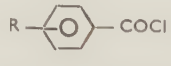
Pour les nitriles **14**, le proton du CH tertiaire ne donne pas un signal unique, mais plusieurs pics. Ce phénomène peut être provoqué par des empêchements partiels de libre rotation autour des liaisons $-\underset{|}{C}-N\langle$ et $-\underset{\underset{O}{\|}}{C}-N\langle$ conduisant à des rotamères. Nous n'avons pas pu confirmer cette hypothèse par des mesures à haute température faute de solvant convenable. Dans la cyclohexanone par exemple, le déplacement chimique du proton CH est tel qu'il est confondu avec les protons aromatiques.

Partie expérimentale.

1. *Préparation des α-acylaminonitriles.*

Nitrile **10** : préparé selon (35).

Nitriles **11** (G. K.) : préparés selon une variante de la méthode de Ruggeri et Rigoli (36). A une solution de 0,35 mole d'α-aminonitrile dans 50 cm³ d'éther et 100 cm³ de pyridine, on ajoute goutte à goutte une solution de 0,5 mole de chlorure d'acide



dans 50 cm³ d'éther si R = — H, *p*-CH_3, *p*-OCH_3 ou *p*-Cl, 500 cm³ d'éther si R = *p*-NO_2, *m*-NO_2 ou *o*-NO_2. La température de — 5 °C

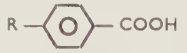
TABLEAU IV

Nitriles	F °C	F °C litt.	Rdt % (par rapport à l'aminonitrile)	C %		H %		N %	
				calc.	tr.	calc.	tr.	calc.	tr.
11 R = — H	156,5	156,5 (35) 159 (36)	94						
R = *p*-CH_3	154	154 (35)	85						
R = *p*-OCH_3	149	—	82	72,16	72,46	5,27	5,01	10,52	10,64
R = *p*-Cl	168	—	90	66,53	66,43	4,06	3,93	10,35	10,20
R = *p*-NO_2	162,5	160,5 (35)	72						
R = *m*-NO_2	164	—	70	64,20	64,05	3,92	4,21	14,95	15,22
R = *o*-NO_2	155	—	55	64,20	63,88	3,92	3,96	14,95	15,10
13 R = R' = — H	98	101 (38)	47,5	76,30	76,08	5,09	5,23	11,85	11,89
R = — H, R' = *p*-NO_2	99	—	55	64,05	64,07	3,91	3,99	14,92	15,08
R = *p*-CH_3, R' = — H	78	—	48	76,90	76,85	5,60	5,76	11,20	11,35
R = *p*-Cl, R' = — H	90	—	50	66,50	66,46	4,07	4,12	10,35	10,44
14 R = — H	87,5	87 (39) 167 (40)	61,5	80,07	80,20	5,12	5,34	8,97	9,00
R = *p*-CH_3	79	—	64,5	80,90	80,77	5,52	5,49	8,60	8,85
R = *p*-NO_2	136	—	79	70,50	69,76	4,20	4,17	11,78	11,83
15 R = — H	123	—	42,5	79,60	77,76	6,13	6,27	10,71	10,77
R = *p*-NO_2	140	—	48	67,95	66,09	4,91	5,15	13,71	13,71

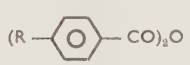
est maintenue constante pendant l'addition du chlorure d'acide sous vive agitation. Le mélange réactionnel est alors laissé sous forte agitation pendant 16 h à température ambiante; le précipité obtenu est filtré, lavé à l'eau et recristallisé dans le toluène.

Nitriles **12**: préparés selon (37).

Nitriles **13**, **14**, **15** (P.R.): préparés selon le mode opératoire déjà utilisé pour les nitriles **11**; mais, après 16 h d'agitation, un seul nitrile (**14**, R = *p*-NO_2) est obtenu à l'état de précipité. Dans tous les autres cas, on obtient un précipité de faible importance qui est du chlorhydrate de pyridine accompagné de traces d'acide



ou d'anhydride



provenant du chlorure d'acide engagé. On filtre, recueille le filtrat, évapore sous pression réduite les solvants encore présents; on obtient une huile visqueuse orangée qui subit alors des lavages répétés à HCl 5 %, H_2O puis NaOH 5%. Il en résulte une masse pâteuse qui devient progressivement cristalline par digestion dans un minimum d'alcool absolu. Le dérivé brut est filtré puis recristallisé dans l'alcool absolu.

Nous résumons dans le tableau IV les caractéristiques des nitriles préparés.

2. *Conditions opératoires des mesures d'absorption IR.*

Les mesures ont été effectuées avec un spectrophotomètre Beckmann IR 12 dans les conditions suivantes:

— fente spectrale 0,8 cm^{-1} constante dans l'intervalle de mesure; dans tous les cas, cette largeur de fente spectrale ne dépassait pas le dixième de la largeur à mi-hauteur de la bande étudiée;
— vitesse de déroulement du spectre 8 cm^{-1} par mn;
— cuves à épaisseur variable R.I.I.C. à fenêtres en NaCl;
— température de la cuve de mesure 33 ± 2 °C;
— opération à double faisceau avec compensation par cuve contenant le solvant.

Les spectres ont été pris en transmission et le 100 % réglé avant chaque mesure avec les deux cuves remplies de solvant. L'épaisseur de la cuve contenant la solution a été déterminée par la méthode classique des interférences; cette épaisseur, la même pour toutes nos mesures, est de 0,0291 cm. Le solvant utilisé est la cyclohexanone en raison du défaut de solubilité de nos nitriles dans les solvants halogénés généralement utilisés pour ce genre de mesures. En raison de la faible intensité de la bande nitrile nous avons dû utiliser la concentration la plus élevée possible, à la limite de la saturation, soit 0,3 mole/l, excepté pour les nitriles **12**.

Nous remercions le CNRS dont le soutien matériel et le service de microanalyse ont permis la réalisation de ce travail, ainsi que M. Perol pour sa collaboration dans la prise des spectres IR.

Bibliographie.

(1) J. Mathieu et A. Allais, *Cahiers de Synthèse Organique*, Volume IX, -Masson Paris, 1962.
(2) G. Westöö, *Acta chem. scand.*, 1959, **13**, 692.
(3) F. Korte et K. Trautner, *Ber.*, 1962, **95**, 308.
(4) J. H. Wood, C. S. Colburn, L. Cox et H. C. Garland, *J. amer. chem. Soc.*, 1944, **66**, 1540 et J. Derkosch et I. Specht, *Monasth. Chem.*, 1961, **92**, 542.
(5) F. Langer, F. Wessely, W. Specht et P. Klezl, *Monasth. Chem.*, 1958, **89**, 239.
(6) A. R. Katritzky et J. Derkosch, *Monasth. Chem.*, 1962, **93**, 541.
(7) K. Gewald, *Ber.*, 1966, **99**, 1002.
(8) K. Gewald, *Angew. Chem.*, 1965, **98**, 3571.
(9) K. Gewald, *Z. Chem.*, 1961, **1**, 349.
(10) R. C. Elderfield, *Heterocyclic Compounds*, Vol. V, J. Wiley, New York, 1957.
(11) H. U. Daeniker et J. Druey, *Helv. chim. Acta*, 1962, **45**, 2426.
(12) M. Ohta et M. Sugiyama, *Bull. chem. Soc. Jap.*, 1963, **33**, 1437.
(13) J.C.I., B.P. 596537 (6.1.1948).
(14) J. W. Cornforth et H. T. Huang, *J. chem. Soc.*, 1948, p. 1969.
(15) A. H. Cook, G. Harris et A. L. Levy, *J. chem. Soc.*, 1949, p. 3227.
(16) A. H. Cook et D. Hunter, *J. chem. Soc.*, 1952, p. 3789.
(17) A. H. Cook, I. Heilbronn et A. L. Levy, *J. chem. Soc.*, 1947, p. 1594.
(18) A. H. Cook, I. Helbronn et A. L. Levy, *J. chem. Soc.*, 1947, p. 1598.
(19) J. Lichtenberger et J. P. Fleury, *Bull. Soc. chim.*, 1955, p. 1320.
(20) J. P. Fleury et A. Baysang, *C. R. Acad. Sci.*, 1962, **254**, 4310.
(21) M. Grifantini et M. L. Stein, *Ann. Chim.* (Italie), 1965, **55**, 576.
(22) J. P. Ferris et L. E. Orgel, *J. amer. chem. Soc.*, 1966, **88**, 3829.
(23) H. Matsui et S. Ishimoto, *Tetrahedron Letters*, 1966, p. 1827.

(24) A. Strecker, *Ann. Chem.*, 1850, **75**, 23; 1854, **91**, 349.
(25) J. V. Dubsky, *Chem. Ber.*, 1919, **52**, 232.
(26) E. Knoevenagel, *Chem. Ber.*, 1904, **37**, 4079.
(27) E. Knoevenagel, *Chem. Ber.*, 1904, **37**, 4081.
(28) H. Bucherer et A. Grolee, *Chem. Ber.*, 1906, **39**, 990.
(29) R. E. Kitson et N. E. Griffith, *Anal. Chem.*, 1952, **24**, 334.
(30) P. Sensi et G. G. Gallo, *Gazz. chim. ital.*, 1955, **85**, 224.
(31) J. P. Jesson et H. W. Thompson, *Spectrochim. Acta*, 1958, **13**, 217.
(32) C. D. Ritchie, B. A. Bierl et R. J. Honour, *J. amer. chem. Soc.*, 1962, **84**, 4687.
(33) H. W. Thomson et G. Steel, *Trans. Faraday Soc.*, 1956, **52**, 1451.
(34) T. L. Brown, *J. amer. chem. Soc.*, 1958, **80**, 794.
(35) J. Lichtenberger et J. P. Fleury, *Bull. Soc. chim.*, 1956, p. 1184.
(36) G. Ruggeri et G. Rigoli, *Gazz. chim. ital.*, 1924, **54**, 550.
(37) J. P. Fleury et A. Baysang, *C. R. Acad. Sci.*, 1962, **254**, 4311.
(38) I. W. Elliott Jr., *J. amer. chem. Soc.*, 1955, **77**, 4408.
(39) R. F. Collins et T. Henshall, *J. chem. Soc.*, 1956, p. 1881.
(40) A. Dornow et S. Luppert, *Chem. Ber.*, 1956, **89**, 2718.

Imprimé avec le périodique *Bulletin de la Société chimique de France*
Autorisation S. 7. Dépôt légal : N° 3917, 1er trimestre 1967
Masson et Cie éditeurs, Paris.

Imprimé en France.

Extrait du *Bulletin de la Société Chimique de France*, 1967, n° 12, p. 4624.

N° 794. — Hétérocyclisation des nitriles α-acylaminés.
III. — Sur l'hétérocyclisation des nitriles α-acylaminés N-substitués,

par Pierre Roesler et Jean-Pierre Fleury.

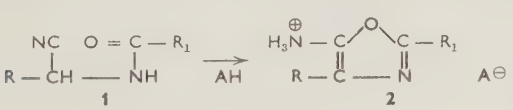
(Laboratoire de Chimie Organique Générale, École Supérieure de Chimie, 68-Mulhouse.)

(*Manuscrit reçu le* 26.6.67.)

Les nitriles α-acylaminés N-substitués se cyclisent, sous l'action d'un acide fort, en sels d'imino-5 oxazoline ou d'amino 5-oxazole selon la nature des substituants du carbone en α du groupement C ≡ N. La synthèse de tels dérivés et les justifications spectroscopiques (RMN et IR) de leur structure sont décrites.

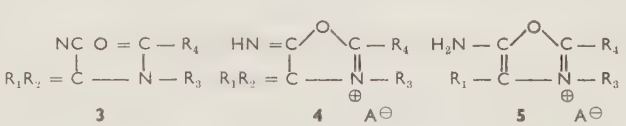
Introduction.

L'un d'entre nous a montré récemment (1) que l'action d'un acide fort AH sur des α-acylaminonitriles **1** conduit à des sels d'amino-5 oxazoles **2**, seule structure finalement retenue entre les différentes formes tautomères possibles.

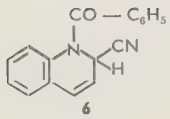


Ce processus de cyclisation implique la migration du proton amidique et l'on peut alors se demander si un α-acylaminonitrile **3** substitué à l'azote est encore susceptible de se cycliser.

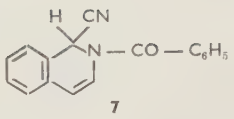
Dans l'affirmative la seule structure **4** est possible pour le sel cyclisé obtenu à partir d'un nitrile disubstitué (**3**, R_1 et $R_2 \neq H$), alors que les formules **4** et **5** sont possibles pour des nitriles porteurs d'un hydrogène sur carbone α (**3**, $R_2 = H$).



Les seuls enchaînements du type NC — C(—) — NR — CO — dont le comportement en milieu acide ait été étudié sont les composés dits de Reissert. Ainsi la benzoyl-1 cyano-2 dihydro-1,2 quinoléine **6** (2, 3, 4) et la benzoyl-2 cyano-1 dihydro isoquinoléine **7** (5, 6) (ou certains dérivés substitués) conduisent sous l'action de l'acide chlorhydrique concentré ou gazeux à des composés colorés instables et non isolés.

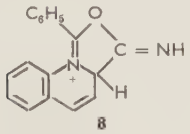


6

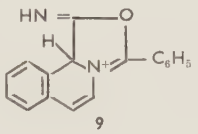


7

Ces intermédiaires se transforment normalement dans le milieu réactionnel envisagé. On a postulé ultérieurement (4, 7, 8, 9) des structures cyclisées **8** ou **9** pour ces intermédiaires; il s'agit là en fait de sels du type **4**. Mais si ces structures expliquent parfaitement certaines aptitudes réactionnelles des composés de Reissert en milieu acide, aucune confirmation n'en a encore pu être donnée à ce jour du fait surtout de l'absence de données spectrales.



8

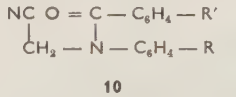


9

D'autre part M. Ohta et H. Kato dans une récente mise au point sur les hétérocycles à caractère mésoionique (14) font état de l'échec d'une tentative d'isoler un dérivé du type **4** ou **5** en traitant par l'acide chlorhydrique le N-phényl α-acétamino acétonitrile (**3**, $R_1 = R_2 = H$, $R_3 = C_6H_5$, $R_4 = CH_3$). Le mécanisme proposé pour expliquer la formation du N-phényl α-aminoacétamide isolé dans cette réaction fait intervenir un intermédiaire du type **4** ou **5**, mais aucune donnée expérimentale n'est fournie.

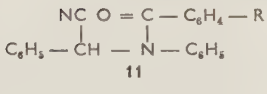
Le présent mémoire a pour objet la mise en évidence de l'hétérocyclisation des α-acylaminonitriles **3** par différents acides (HCl, CF_3COOH, $ClSO_3H$) et la détermination de la structure des produits salifiés.

Nos études ont porté sur trois types de nitriles (**10**, **11** et **12**) différemment substitués sur le carbone α.



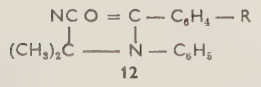
10a R = R′ = H
10b R = H, R′ = p-NO_2
10c R = p-CH_3, R′ = H
10d R = p-Cl, R′ = H

10



11a R = H
11b R = p-CH_3
11c R = p-NO_2

11



12a R = H
12b R = p-NO_2

12

Nous décrirons successivement la préparation des dérivés salifiés en solution ou à l'état solide, la mise en évidence de la cyclisation dans le milieu réactionnel par résonance magnétique nucléaire, ainsi que certaines données sur l'absorption IR de ces sels.

I. — Préparation des sels 4 ou 5.

1. *Chlorhydrates* (**4** *ou* **5**, $A^- = Cl^-$).

Les sels du type α-acylaminonitrile, HCl sont obtenus par passage d'acide chlorhydrique gazeux sec dans une solution du nitrile dans le chloroforme, le dichlorométhane ou l'éther. Alors que dans le cas des α-acylaminonitriles non substitués à l'azote **1** la précipitaton du dérivé salifié est très rapide, il n'en est pas de même pour les nitriles des trois classes **10**, **11** et **12**. Quelles que soient les conditions opératoires (concentration initiale de la solution, temps de passage de l'acide, température de réaction), on n'obtient en aucun cas une précipitation directe dans l'enceinte réactionnelle. Les sels récupérés par divers moyens (cf. partie expérimentale) sont des solides presque incolores, plus ou moins cristallisés, extrêmement sensibles à la lumière et à l'humidité qui provoquent très rapidement des colorations. Leur recristallisation n'a pas été possible et ils ont été utilisés à l'état brut pour les études IR. Les valeurs analytiques de ces chlorhydrates montrent en fait qu'ils répondent à la formule brute α-acylaminonitrile, xHCl avec $x \geqslant 1$ correspondant à des composés non strictement stœchiométriques.

2. *Trifluoracétates* (**4** *ou* **5**, $A^- = CF_3COO^-$).

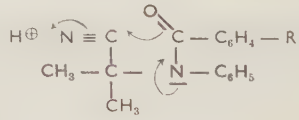
L'addition d'acide trifluoracétique aux α-acylaminonitriles en solution dans le chloroforme ne conduit là encore à aucune précipitation. L'action de l'acide pur sur les nitriles à l'état solide conduit à des solutions homogènes diversement colorées; l'évaporation, même sous pression réduite, de ces solutions ne permet pas d'isoler des trifluoracétates cristallisés en raison de la présence de faibles quantités d'acide en excès et du caractère hygroscopique encore plus accentué que dans le cas des chlorhydrates. Par contre ces solutions sont parfaitement utilisables pour suivre l'évolution de la cyclisation en RMN.

3. *Chlorosulfonates* (**4** *ou* **5**, $A^- = ClSO_3^-$).

L'acide chlorosulfonique dissout les α-acylaminonitriles avec apparition de colorations diverses : ces solutions n'ont été utilisées qu'en RMN.

II. — Étude de l'hétérocyclisation des α-acylaminonitriles en RMN.

Nous exposerons tout d'abord les résultats obtenus avec les α-acylaminonitriles disubstitués sur le carbone en α du groupe C ≡ N (classe **12**). En effet, par action d'une molécule d'acide AH, seule la structure **4** est possible, et de plus le spectre de ces composés est particulièrement simple : un pic dû aux protons méthyliques, un massif dû aux protons aromatiques. Des deux nitriles dont nous disposons dans la classe **12**, le composé **12** *a* semble le plus apte à la cyclisation, car dans un mécanisme du type :



la substitution par un groupe négativant (R = pNO_2) diminue l'aptitude nucléophile de l'oxygène du carbonyle.

Le mode d'étude de la cyclisation consiste à suivre l'évolution du spectre du nitrile en solution dans le chloroforme deutérié par addition progressive d'acide trifluoracétique dans le tube d'examen. Pour **12** *a*, le signal dû aux protons méthyliques apparaît dans $CDCl_3$/TMS à $1{,}73 \times 10^{-6}$. Par addition goutte à goutte de CF_3COOH, ce pic glisse tout d'abord à $1{,}73 + \Delta\,\delta 10^{-6}$, soit $1{,}77 \times 10^{-6}$. Ce phénomène n'a rien à voir avec une hétérocyclisation, puisqu'on observe une variation tout à fait similaire avec l'acétonitrile dont le signal méthyle, dans des conditions identiques, passe de $2{,}01 \times 10^{-6}$ à $2{,}07 \times 10^{-6}$. Dans la suite de nos études, toutes les valeurs de glissement chimique indiquées seront donc diminuées de cet incrément $\Delta\,\delta$ (déterminé pour chaque spectre) qui ne représente que la contribution de l'acide trifluoracétique en tant que solvant. Si l'on continue l'addition de CF_3COOH, alors que le spectre de CH_3CN n'est plus modifié, on voit par contre dans le cas de **12** *a* se dédoubler le signal méthyle. Il

apparaît un pic à $1,82 \times 10^{-6}$ dont l'importance ne cesse de croître par rapport au pic à $1,73 \times 10^{-6}$ (celui-ci diminuant corrélativement) en fonction de la quantité d'acide ajoutée (ces deux valeurs de glissement chimique, conformément à la convention précédente, correspondent aux valeurs observées 1,86 et $1,77 \times 10^{-6}$ diminuées de l'incrément $\Delta\,\delta$ qui a ici pour valeur $0,04 \times 10^{-6}$). A tout moment l'intégration totale de ces deux pics par rapport aux pics aromatiques est dans le rapport 6/10. A la fin de l'expérience le signal à $1,73 \times 10^{-6}$ a complètement disparu au profit du signal à $1,82 \times 10^{-6}$ qui représente toujours six protons méthyliques. Une telle évolution du spectre est donc caractéristique de l'apparition dans le milieu réactionnel, sous l'influence de CF_3COOH, d'un nouveau composé dont les protons méthyliques sont déblindés par rapport au nitrile de départ. Ce nouveau composé est soit le dérivé cyclisé postulé **13**, soit un produit d'hydrolyse, en l'occurence l'amide **14**, l'acide **15** ou l'oxazolone **16** (R = H dans tous les cas).

En fait, ce nouveau composé est bien le dérivé cyclisé **13**. En effet, lorsqu'on ajoute dans le tube réactionnel une faible quantité d'eau aux fins d'hydrolyse, on constate la disparition du pic à $1,82 \times 10^{-6}$ au profit d'un pic unique à $1,52 \times 10^{-6}$ correspondant toujours à six protons. Dans notre hypothèse, ce nouveau signal correspond à l'amide **14** (R = H) ou à l'acide **15** (R = H) produits par hydrolyse.

Pour vérifier cette hypothèse nous avons préparé à partir du nitrile **12** *a* l'amide **14** (R = H) et l'acide **15** (R = H). L'examen des spectres RMN de ces deux produits dissous dans $CDCl_3$/TMS montre que les protons méthyliques apparaissent à $1,51 \times 10^{-6}$ pour **14** et à $1,52 \times 10^{-6}$ pour **15**, ce qui ne permet pas de trancher. En fait le traitement de **12** *a* par CF_3COOH suivi d'une hydrolyse aqueuse, effectué à l'échelle préparative, conduit à l'acide **15** (R = H) avec un très bon rendement. Ceci permet de postuler la transformation nitrile → acide par l'intermédiaire probable d'un sel d'oxazolone **16**.

Nous avons également soumis l'amide **14** (R = H) et l'acide **15** (R = H) en solution dans $CDCl_3$/TMS à l'action de l'acide trifluoracétique. En ajoutant des quantités suffisamment importantes de CF_3COOH à l'amide **14** (R = H), on constate là encore l'apparition du même signal à $1,82 \times 10^{-6}$ croissant au détriment du signal à $1,51 \times 10^{-6}$ jusqu'à disparition totale de ce dernier; l'addition d'eau entraîne le retour à un signal unique à $1,52 \times 10^{-6}$. L'amide **14** (R = H) se cyclise donc comme le nitrile en sel d'imino oxazoline **13** avec perte d'une molécule d'eau. L'hydrolyse ultérieure de l'hétérocycle **13** conduit à l'acide **15**.

Dans les mêmes conditions l'acide **15** (R = H) s'hétérocyclise en sel d'oxazolone **16** (R = H).

On voit en effet apparaître progressivement un pic à $1,86 \times 10^{-6}$ jusqu'à disparition du signal à $1,52 \times 10^{-6}$; la valeur de $1,86 \times 10^{-6}$ correspond au glissement chimique des protons méthyliques dans la structure **16** (R = H). L'hydrolyse conduit en retour à l'acide de départ.

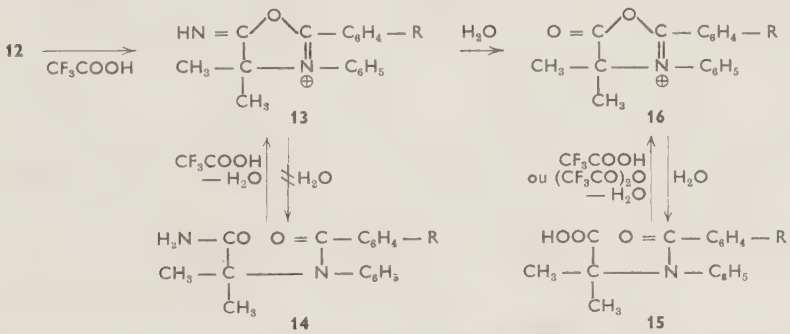
L'ensemble des réactions décrites ci-dessus a été entièrement confirmé par l'étude du nitrile **12** *b*, à cette différence près que la présence du reste *p*-NO_2 rend effectivement la cyclisation plus difficile. Lors de l'addition de CF_3COOH à une solution de **12** *b* dans $CDCl_3$/TMS, il se forme une certaine quantité d'acide (protons méthyliques à $1,55 \times 10^{-6}$) pendant que la cyclisation se fait au détriment du nitrile restant; à un moment on observe donc trois pics à 1,83 (**13**, R = *p*-NO_2), 1,73 (**12** *b*) et $1,55 \times 10^{-6}$ (**15**, R = *p*-NO_2). A la fin de l'addition de CF_3COOH, il n'en reste plus que deux à $1,83 \times 10^{-6}$ et $1,55 \times 10^{-6}$, et après addition d'eau, plus qu'un à $1,55 \times 10^{-6}$. La persistance du signal à $1,55 \times 10^{-6}$ à côté du signal à $1,83 \times 10^{-6}$ quelles que soient les quantités d'acide trifluoracétique ajoutées, s'explique par le fait que l'acide **15** (R = *p*-NO_2) ne se cyclise pas par action de CF_3COOH, comme nous avons pu le vérifier en l'étudiant isolément; il est nécessaire d'employer un agent plus actif, en l'occurence l'anhydride trifluoracétique pour observer la cyclisation (croissance progressive d'un signal à $1,87 \times 10^{-6}$ jusqu'à disparition du signal à $1,55 \times 10^{-6}$). Par contre le processus de cyclisation s'observe sur l'amide **14** (R = *p*-NO_2) par action de CF_3COOH, sans intervention d'anhydride trifluoracétique; il se forme également une petite quantité d'acide **15** (R = *p*-NO_2).

Le tableau I résume les transformations observées ainsi que les déplacements chimiques correspondant aux différents intermédiaires postulés.

TABLEAU I

Hétérocyclisation de nitriles du type **12**.

(Déplacements chimiques en $\delta \times 10^6$/TMS rapportés au solvant $CDCl_3$.)



R	Protons étudiés	Nitrile **12**	Amide **14**	Acide **15**	Sel d'imino-5 oxazoline **13**	Sel d'oxazolone **16**
H	aromatiques	de 7,00 à 7,45	de 7,05 à 7,30	de 7,08 à 7,30	de 7,36 à 7,80	de 7,50 à 7,79
	CH_3	1,73	1,51	1,52	1,82	1,86
p-NO_2 ..	aromatiques	de 7,10 à 8,10	de 7,17 à 8,05	de 7,15 à 8,05	de 7,49 à 8,41	de 7,48 à 8,41
	CH_3	1,73	1,53	1,55	1,83	1,87

Nous avons ensuite étudié les nitriles de la classe **11** et plus particulièrement le composé **11** *b*. L'étude de l'évolution du spectre en fonction de l'addition d'acide trifluoracétique porte alors sur le proton fixé sur le carbone tertiaire et sur les protons méthyliques. En ce qui concerne ces derniers, on retrouve le phénomène déjà observé sur les composés de la classe **12**. Le pic méthyle étant initialement à $2{,}23 \times 10^{-6}$ on voit apparaître un nouveau pic à $2{,}37 \times 10^{-6}$ croissant très rapidement au détriment du premier.

Le signal CH, situé initialement entre 6,70 et 6,95 $\times$ 10^{-6} disparaît. Deux hypothèses sont alors possibles : ou bien le signal CH s'est confondu avec les signaux aromatiques (cette région est toujours très complexe du fait de la présence de trois noyaux phényle) par suite du déblindage inhérent à la cyclisation, ou bien il n'y a plus de CH. A ces deux hypothèses correspondent les deux structures tautomères **17** et **17′** (de type **4** et **5** respectivement). L'unique élément dont nous disposons pour déterminer la structure exacte est le comptage des protons de la zone aromatique par rapport aux trois protons méthyliques de référence interne. A la structure **17** correspond le rapport 15/3, à la structure **17′** le rapport 14/3. Dans la pratique, la marge d'erreur inhérente à l'intégration nous interdit de conclure catégoriquement en faveur de l'une ou l'autre structure, la structure **17** semblant plus probable au vu des mesures effectuées.

Dans le cas des composés **11** *a* et **11** *c*, le signal CH disparaît de son emplacement initial. Ne disposant pas dans ces deux cas d'un groupement CH_3 qui puisse servir de référence interne pour l'intégration, il n'est évidemment pas possible de savoir si le signal CH est passé dans la zone aromatique.

Pour **11** *a*, **11** *b* et **11** *c* et après cyclisation, l'addition de grandes quantités d'eau dans le tube d'examen conduit après 24 h à un retour au nitrile de départ, les signaux CH et le signal CH_3 revenant à leur emplacement initial.

Ceci a été confirmé à l'échelle préparative; le traitement aqueux des solutions colorées de trifluoracétates de **17** dans CF_3COOH ne conduit pas dans ce cas aux dérivés carboxyliques, mais simplement aux nitriles de départ.

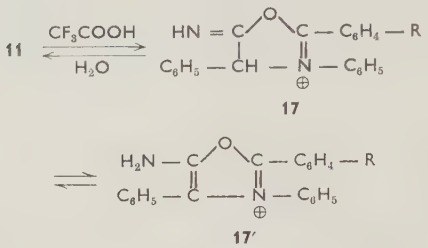
Le tableau II illustre le schéma réactionnel et les déplacements chimiques observés dans cette série.

Dans le cas des composés de la série **10**, l'interprétation des données expérimentales est plus délicate. La figure 1 représente le comportement du nitrile **10** *c* dissous dans $CDCl_3$ et soumis au processus habituel d'addition progressive d'acide trifluoracétique et subséquemment d'anhydride trifluoracétique. 1 *a* représente le spectre du nitrile dans $CDCl_3$ avec le signal CH_2 à 4,73 $\times$ 10^{-6} et le signal CH_3 à 2,30 $\times$ 10^{-6}.

TABLEAU II

Hétérocyclisation de nitriles du type **11**.

(Déplacements chimiques en $\delta \times 10^6$/TMS rapportés au solvant $CDCl_3$.)



R	Protons étudiés	Nitrile **11**	Sel d'imino oxazolone **17**
H	aromatiques	de 7,05 à 7,45	de 7,13 à 7,60
	CH	de 6,70 à 6,95	(*a*)
p-CH_3	aromatiques	de 7,00 à 7,40	de 7,10 à 7,67
	CH	de 6,70 à 6,95	(*a*)
	CH_3	2,23	2,37
p-NO_2	aromatiques	de 7,05 à 8,05	de 7,10 à 8,37
	CH	de 6,70 à 6,92	(*a*)

a) Éventuellement confondu dans les protons aromatiques.

Les figures 1*b*, 1*c* et 1*d* représentent l'évolution du spectre en fonction du temps après addition d'acide trifluoracétique. On constate l'apparition d'un nouveau signal à 4,54 $\times$ 10^{-6} dont l'intensité croît tout d'abord aux dépens du signal à 4,73 $\times$ 10^{-6} pour ensuite se stabiliser. Il apparaît de même un deuxième signal CH_3 à 2,28 $\times$ 10^{-6}. Ces deux nouveaux signaux n'augmenteront plus par la suite. En 1 *c* on constate la diminution à 4,73 $\times$ 10^{-6} du CH_2 du nitrile et l'apparition d'un troisième signal CH_3 à 2,49 $\times$ 10^{-6}. Ce phénomène s'accentue en 1 *d*, où l'on constate la disparition complète des signaux du nitrile initial. On peut signaler également que la région aromatique est très complexe en 1 *b*, 1 *c* et 1 *d*.

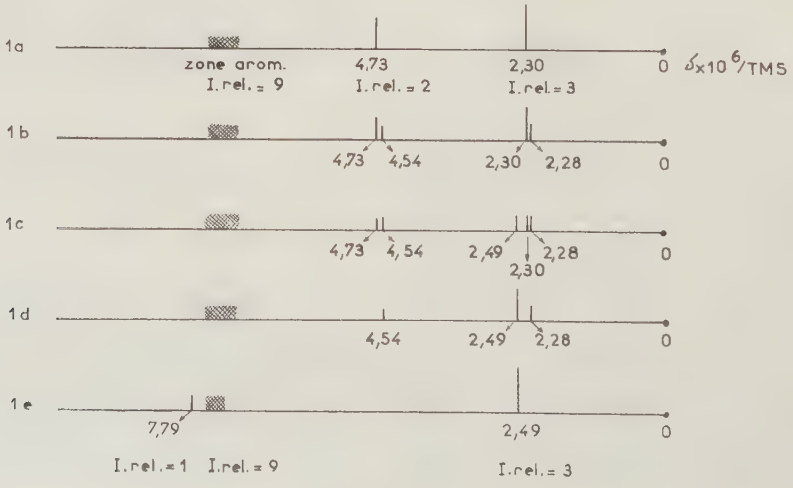


Fig. 1.

Enfin le spectre évolue encore après addition d'anhydride trifluoracétique (1 *e*) : le signal CH_2 à 4,54 × 10^{-6} disparaît à son tour et il apparaît un pic à 7,79 × 10^{-6}. Le spectre ne comporte plus d'autres pics, mis à part le proton carboxylique de l'acide trifluoracétique.

L'évolution des spectres des nitriles **10** *a*, **10** *b* et **10** *d* est absolument identique, mais l'apparition d'un 3e composé (figures 1 *c* et 1 *d*) n'est pas visible dans ces cas du fait de l'absence d'un groupe méthyle. Pour le nitrile **10** *a* l'intégration relative, au stade 1 *d*, des protons aromatiques par rapport au signal 4,55 × 10^{-6} est de 10/0,8 (12,5/1), alors qu'à l'étape 1 *e* on trouve 1 proton à 7,80 × 10^{-6} pour 10 protons aromatiques.

Ces phénomènes peuvent être interprétés comme il suit (tableau III) :

— L'apparition du signal CH_2 à 4,55 × 10^{-6} pour **10** *a* peut correspondre à une hydrolyse du nitrile soit en amide **20**, soit en acide **22** (R = R′ = H). Or les glissements chimiques observés pour ces deux dérivés préparés par ailleurs sont de 4,55 × 10^{-6} pour l'amide et 4,63 × 10^{-6} pour l'acide. Le nitrile **10** *a* a donc été hydrolysé en amide, mais cette hydrolyse n'est que partielle comme en fait foi l'intégration au stade 1 *d*. D'autre part la disparition totale du nitrile **10** ne peut pas s'expliquer par un dérivé cyclisé du type **18**, pour lequel on devrait observer l'apparition d'un signal CH_2 à champ plus faible que pour le CH_2 du nitrile. Comme il n'en est rien il faut admettre l'isomérisation de l'oxazole **18** en son tautomère **19** dont le proton CH apparaît alors dans la région aromatique. Le pic à 2,49 × 10^{-6} (nitrile 10 *c*) est à attribuer au CH_3 d'un dérivé hétérocyclique **19** (R = *p*-CH_3, R′ = H).

— L'addition d'anhydride trifluoracétique provoque d'une part la cyclisation de l'amide **20** [disparition du signal à 4,55 × 10^{-6} (R = R′ = H) respectivement 4,54 × 10^{-6} (R = *p*-CH_3, R′ = H) selon un processus déjà observé précédemment (**14** → **13**] et d'autre part une réaction de substitution sur le carbone 4 de l'oxazole **19** conduisant à l'imino-5 trifluoracétyl-4 oxazoline **21**. La position à 7,80 × 10^{-6} (R = R′ = H) respectivement 7,79 × 10^{-6} (R = *p*-CH_3, R′ = H) du proton CH cadre bien avec la structure **21** d'un proton fixé sur carbone tertiaire et fortement déblindé par le groupe CF_3 — CO — et le cycle oxazole.

Signalons que dans le cas des sydnones-imines (ou imino-5-oxadiazoles) le proton fixé sur le carbone 4 de l'hétérocycle apparaît entre 7,63 et 8,35 × 10^{-6} (10).

Le comportement de l'amide **20** (R = R′ = H), étudié isolément en solution dans $CDCl_3$ confirme cette hypothèse : l'addition d'acide trifluoracétique ne provoque aucune modification du spectre; mais l'addition ultérieure d'anhydride provoque la disparition du signal CH_2 et l'apparition d'un pic à 7,8 × 10^{-6}. Les spectres obtenus à partir du nitrile **10** *a* ou de l'amide **20** après traitement à l'anhydride trifluoracétique sont rigoureusement superposables.

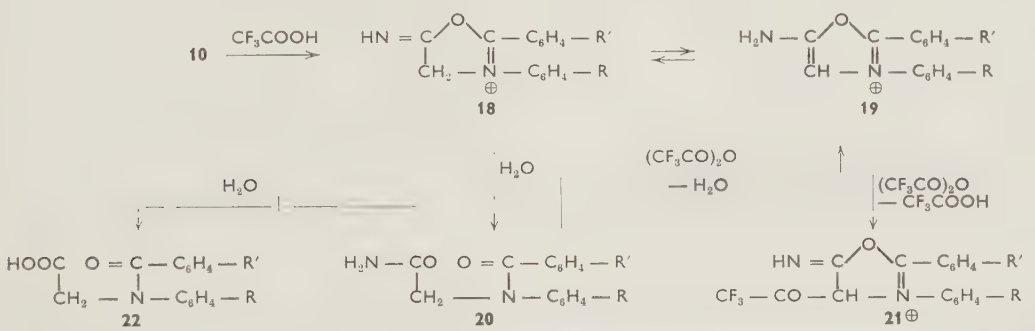
Un cas analogue a déjà été signalé par G. et S. Singh (11). Ces auteurs obtiennent par traitement à l'anhydride trifluoracétique de l'acide **22** (R = R′ = H) des cristaux jaunes pour lesquels ils admettent la structure mésoionique **24** formée à partir d'un intermédiaire du type **23**.

En traitant en milieu $CDCl_3$ l'acide **22** (R′ = R = H)

TABLEAU III

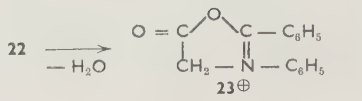
Hétérocyclisation de nitriles du type **10**.

(Déplacements chimiques en δ × 10^6/TMS rapportés au solvant $CDCl_3$.)

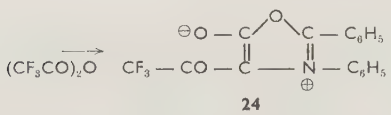


R	R′	Protons étudiés	Nitrile **10**	Amide **20**	Acide **22**	Sel d'imino trifluoracétyl-oxazoline **21**
H	H	aromatiques	de 7,00 à 7,55	de 7,08 à 7,40		de 7,34 à 7,74
		CH	—	—		7,80
		CH_2	4,74	4,55	4,63	—
H	*p*-NO_2	aromatiques	de 7,05 à 8,10	de 7,01 à 8,06		de 7,50 à 8,35
		CH	—	—		7,96
		CH_2	4,78	4,58		—
p-CH_3	H	aromatiques	de 7,05 à 7,45	de 7,05 à 7,40		de 7,33 à 7,64
		CH	—	—		7,79
		CH_2	4,73	4,54		—
		CH_3	2,30	2,28		2,49
p-Cl	H	aromatiques	de 7,00 à 7,60	de 7,05 à 7,52		de 7,40 à 7,71
		CH	—	—		7,81
		CH_2	4,75	4,55		—

par $(CF_3CO)_2O$, nous faisons les constatations suivantes : le signal CH_2, initialement situé à $4{,}63 \times 10^{-6}$, est progressivement remplacé par un pic à $5{,}19 \times 10^{-6}$ avant de disparaître complètement. L'apparition du signal à $5{,}19 \times 10^{-6}$ montre l'existence effective de l'intermédiaire **23**. Sa disparition ultérieure confirme la formation du dérivé **24**.



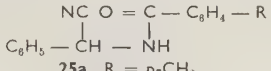
23



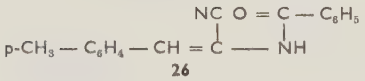
24

Nous avons également étudié l'évolution des nitriles **10** *a* et **10** *c* en inversant l'ordre d'addition des réactifs. L'addition d'anhydride trifluoracétique ne provoque aucune modification du spectre — puisqu'en effet l'hétérocyclisation exige dans un premier temps la fixation d'un proton sur l'azote du groupement nitrile. Mais l'addition ultérieure d'acide trifluoracétique provoque l'hétérocyclisation. Pour **10** *a*, le signal CH_2 à $4{,}74 \times 10^{-6}$ disparaît sans apparition d'aucun signal à $4{,}55 \times 10^{-6}$. Le comportement du signal CH_2 de **10** *c* est identique; le signal CH_3 passe de 2,30 à $2{,}49 \times 10^{-6}$ sans apparition du pic à $2{,}28 \times 10^{-6}$. Dans les deux cas, en raison de la présence d'anhydride lors de l'addition de CF_3COOH, il ne s'est donc pas formé d'amide, l'hétérocyclisation se faisant uniquement aux dépens du nitrile.

Les résultats d'études similaires (addition CF_3COOH dans $CDCl_3$) effectuées sur des nitriles **25** *a*, **25** *b* et **26**, non substitués à l'azote, sont résumés dans le tableau IV à titre de comparaison.



25a, R = p-CH_3
25b, R = p-OCH_3



26

TABLEAU IV

Nitrile de départ	Protons étudiés	Nitrile	Sel d'imino-5 oxazoline ou d'amino-5 oxazole
25*a*	aromatiques	de 7,10 à 7,80	de 7,22 à 8,00
	CH	6,38	—
	CH_3	2,39	2,43
25*b*	aromatiques	de 6,83 à 7,85	de 6,94 à 8,05
	CH	6,24	—
	CH_3	3,83	3,88
26	aromatiques	de 7,25 à 7,90	de 7,25 à 8,15
	CH	6,88	(*a*)
	CH_3	2,39	2,48

a) Confondu dans les protons aromatiques.

On voit que dans les trois cas l'hétérocyclisation entraîne un déplacement des signaux CH_3 vers des champs plus faibles.

Dans les tableaux I à IV on remarquera également le faible déplacement (de l'ordre de 0,15 à $0{,}25 \times 10^{-6}$) vers les champs faibles des protons des systèmes aromatiques dans les dérivés cyclisés.

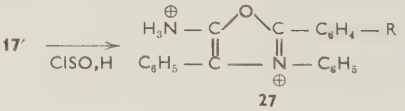
L'hétérocyclisation de tous les α-acylaminonitriles précédemment cités a également été étudiée non plus en ajoutant de l'acide trifluoracétique à une solution du nitrile dans $CDCl_3$, mais en dissolvant directement le nitrile dans CF_3COOH. Cette méthode a confirmé en tous points les résultats précédents, mais elle présente moins d'intérêt car le processus d'hétérocyclisation est alors trop rapide — particulièrement dans le cas des composés de la classe **11** — pour permettre l'observation des étapes intermédiaires.

L'ensemble des manipulations décrites ci-dessus permet donc de conclure sans équivoque en faveur d'une hétérocyclisation des α-acylaminonitriles. Néanmoins l'emploi de l'acide trifluoracétique ne peut fournir aucune indication sur le proton fixé à l'azote par suite d'un échange très rapide entre ce dernier et le proton carboxylique de CF_3COOH à la température normale d'examen. L'acide chlorosulfonique, qui est à la fois solvant et agent cyclisant des α-acylaminonitriles, permet, en raison de son bas point de fusion, des manipulations à basse température propres à mettre en évidence les protons fixés sur un atome d'azote, par suite d'une vitesse d'échange très réduite.

Ainsi le proton NH de l'acétanilide apparaît à $9{,}38 \times 10^{-6}$ dans $ClSO_3H$ à — 30 ° (le noyau aromatique est sulfoné dans ces conditions). De même les protons NH_2 de l'acétamide apparaissent sous forme d'un doublet à 8,24 et $8{,}31 \times 10^{-6}$ dans FSO_3H à basse température, ceux de la formamide à $8{,}6 \times 10^{-6}$ (12).

Nous avons donc examiné des solutions de nos nitriles dans $ClSO_3H$ à — 30° avec le TMS comme référence interne.

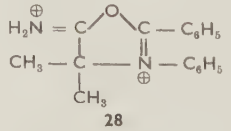
Dans ces conditions on voit apparaître à champ plus faible que celui des protons aromatiques un pic à $8{,}53 \times 10^{-6}$ pour **11** *a*, $8{,}38 \times 10^{-6}$ pour **11** *b* et $8{,}57 \times 10^{-6}$ pour **11** *c*. L'intégration en particulier pour **11** *b*, dont le groupe méthyle sert de référence, montre que le pic à $8{,}38 \times 10^{-6}$ correspond à trois protons, et non à un ou deux comme le laissent présumer les structures **17** ou **17′**. La seule structure alors possible, **27**, dérive de **17′** par fixation d'un proton supplémentaire sur l'azote extracyclique, ce qui n'est pas invraisemblable dans un milieu aussi fortement acide.



27

La structure **27** est également confirmée par les valeurs — mesurées dans les mêmes conditions — du glissement chimique des protons NH_3 dans les sels **2** ($A^- = ClSO_3^-$), valeurs très voisines de celles citées plus haut (1). Dans tous les cas, les signaux dus aux protons NH_3 disparaissent par élévation de température, par suite d'une vitesse d'échange croissante.

Dans le cas des nitriles de la classe **12**, il y a apparition d'un doublet à 10,31 et $10{,}52 \times 10^{-6}$ (pour **12** *a*) correspondant à deux protons. La seule structure possible, **28**, suppose là encore la fixation d'un proton supplémentaire sur l'azote extracyclique.

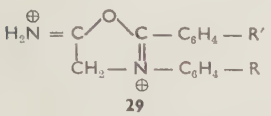


28

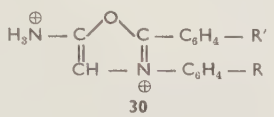
Le dédoublement du signal NH_2 peut s'expliquer par la non équivalence magnétique des protons du groupe NH_2 par suite d'une rotation réduite autour de la liaison C = N.

Les spectres des composés de la classe **10** sont plus complexes. Il apparaît entre le signal dû au solvant et les signaux aromatiques plusieurs pics; les plus importants se situent à 8,63 $\times 10^{-6}$ pour **10** *a*, 8,88 $\times 10^{-6}$ pour **10** *b*, 8,55 $\times 10^{-6}$ pour **10** *c* et 8,53 $\times 10^{-6}$ pour **10** *d*, soit dans la même zone que pour les protons NH_3 des composés **27**. D'autres pics apparaissent dans la même zone que pour les protons NH_2 des composés **28**. D'autre part l'intégration du signal CH_2 [qui n'a pas complètement disparu, contrairement à ce qui se passait lors du traitement à $CF_3COOH/(CF_3CO)_2O$] correspond à moins de deux protons. Enfin, dans le cas de **10** *c*, le signal méthyle apparaît dédoublé; les surfaces relatives des pics CH_2 et CH_3 ne sont pas dans le rapport 2/3, mais environ 0,8/3.

Les structures **29** et **30**, dérivées de **18** et **19**, résument l'interprétation de ces phénomènes; ce ne sont pas les seules structures possibles, la diminution d'intensité du signal CH_2 pouvant également s'expliquer par la formation de dérivés de sulfonation ou de sulfochloruration sur le CH_2 (selon la réaction de Dakin-West).



29



30

III. — Études des chlorhydrates solides par spectrophotométrie infrarouge.

L'étude infrarouge a été effectuée sur des chlorhydrates solides non purifiés sous forme de dispersion dans le K Br ou Cs Br. Il n'est en effet pas possible de recristalliser ou de dissoudre ces produits sans les altérer.

1) *Chlorhydrates* **13**.

Par rapport au spectre du nitrile de départ on constate :

— une large bande d'absorption d'intensité moyenne entre 3 280 et 2 400 cm^{-1} avec un pic en particulier à 3 280 cm^{-1}. Cette absorption est totalement absente dans les nitriles de départ et il faut l'attribuer à des vibrations νNH;

— dans la région 2 240 cm^{-1} la vibration $\nu C \equiv N$, assez intense dans le nitrile, est totalement absente dans le chlorhydrate;

— dans la région 1 600-1 700 cm^{-1} la bande fine et intense $\nu C = O$ du nitrile est remplacée par deux bandes moins intenses (1 664 et 1 744 cm^{-1} pour R = *p*-NO_2; 1 650 et 1 734 cm^{-1} pour R = H). On serait tenté d'attribuer ces vibrations aux deux groupes C = N de la structure **13**, mais la valeur 1 734 respectivement 1 744 cm^{-1} est en dehors des limites normalement admises pour une liaison C = N. Pourtant ce sont les seuls sels comportant obligatoirement deux liaisons C = N et qui présentent deux bandes d'absorption dans cette région;

— enfin dans la région 1 530 cm^{-1} apparaît une absorption pouvant correspondre à une δ NH.

2) *Chlorhydrates* **17**.

On constate là encore une large bande d'absorption d'intensité moyenne dans la région 3 200-2 400 cm^{-1} qui distingue nettement le sel du nitrile initial. Aucune conclusion n'est possible dans la région 2 200 cm^{-1}, car la bande $\nu C \equiv N$ est très faible dans le nitrile initial. Dans la région 1 600-1 700 cm^{-1} on observe à nouveau 2 bandes d'absorption (1 657 et 1 700 cm^{-1} pour **17**, R = H, 1 655 cm^{-1} épaulement à 1 690 cm^{-1} pour **17**, R = CH_3). Mais il est difficile ici de distinguer les structures **17** et **17'**; on s'attend pour les deux structures à deux bandes dans cette région. Enfin les absorptions 1 545 cm^{-1} (R = H), 1 554 cm^{-1} (R = CH_3) sont à attribuer à des δ NH (ou NH_2).

3) *Chlorhydrates dérivant des nitriles* **10**.

La présence d'une large bande 3 200-2 400 cm^{-1}, d'un pic intense dans la région 1 652 cm^{-1} (**18** ou **19**, R = R' = H) et d'une absorption à 1 554 cm^{-1} est encore caractéristique pour l'absorption de ces sels cycliques, mais ne permet pas de distinguer de façon certaine entre les structures **18** ou **19**.

IV. — Conclusions.

L'ensemble des données obtenues soit par l'étude en RMN des nitriles en solution, soit par spectroscopie des chlorhydrates solides montre que la cyclisation des nitriles α-acylaminés en sels d'amino-5 oxazoles ou d'imino-5 oxazolines est toujours possible, même si le carbone α ou l'azote amidique ne sont plus porteurs d'hydrogène. Toutefois ces sels avec un azote cyclique à caractère ammonium quaternaire sont bien moins stables que les analogues obtenus à partir de nitriles non substitués à l'azote amidique.

Partie expérimentale.

1) *Préparation des chlorhydrates.*

Méthode générale.

On fait passer un fort courant d'acide chlorhydrique gazeux et sec dans une solution saturée du nitrile à la température de 0 °C pendant 5 h. On obtient alors une solution homogène plus ou moins visqueuse; la récupération du chlorhydrate à partir de cette solution se fait de trois façons différentes selon le nitrile de départ :

Méthode A.

La solution brute du chlorhydrate constitue une masse pâteuse homogène qui est triturée avec un minimum de solvant initial; il se sépare alors un précipité qui est filtré et lavé.

Méthode B.

On laisse reposer la solution brute pendant 48 h. Il se dépose alors un précipité qui est filtré et lavé.

Méthode C.

Lorsque les deux méthodes précédentes échouent, le chlorhydrate est alors récupéré par évaporation sous pression réduite du solvant.

Le tableau V précise pour chaque nitrile le solvant et la méthode de préparation utilisée ainsi que la température de début de décomposition des chlorhydrates. Nous n'avons pas porté de valeurs de rendement sur ce tableau; dans le cas où la méthode C est utilisée, ces rendements sont évidemment voisins de 100 %; dans le cas des méthodes A et B la quantité de précipité recueilli varie entre 10 et 60 % de la quantité stœchiométrique, mais on peut récupérer le reste du chlorhydrate — de moindre pureté — par évaporation sous pression réduite du solvant contenu dans le filtrat. Les résultats analytiques cités dans ce même tableau correspondent aux chlorhydrates de formule brute α-acylamino-nitrile, xHCl pour lesquels x est voisin de 1 ou légèrement supérieur à 1. Les résultats non reportés correspondaient à des chlorhydrates pour lesquels $1 < x < 2$.

TABLEAU V

Chlorhydrates d'amino-5 oxazoles **5** *ou d'imino-5 oxazolines* **4**.

Nitrile de départ	Solvant utilisé	Méthode de préparation	Déc. °C	C %		H %		N %	
				calc. (*)	tr.	calc. (*)	tr.	calc. (*)	tr.
10*a*	$CHCl_3$	B	138	66,11	60,47	4,76	4,87	10,03	9,11
10*b*	$CHCl_3$	B	130						
10*c*	$CHCl_3$	A	135						
10*d*	$CHCl_3$	B	185						
11*a*	$(C_2H_5)_2O$	B	178	72,37	66,51	4,92	5,04	8,04	7,67
11*b*	$(C_2H_5)_2O$	A	138	72,89	74,63	5,29	5,64	7,73	7,75
11*c*	$CHCl_3$	B	130	64,08	60,06	4,10	4,49	10,68	10,25
12*a*	CH_2Cl_2	C	98	68,63	67,13	5,76	5,77	9,42	9,01
12*b*	$CHCl_3$	C	105	59,61	56,13	4,71	4,71	12,27	11,46

(*) Valeurs calculées pour une composition α-acylaminonitrile, 1 HCl.

2. *Préparation des amides* **14**.

On ajoute sous vive agitation 20 cm³ d'eau oxygénée à 110 volumes et 1,5 cm³ de soude à 10 % à une solution de 2 g de nitrile **12** dans 45 cm³ d'acétone. Après 6 h d'agitation à température ambiante le précipité d'amide est filtré et lavé à l'eau; une petite quantité d'amide est également récupérée par dilution aqueuse du filtrat.

Amide **14** (R = H). F = 189° (alcool 96°); Rdt = 91 % (par rapport au nitrile);

Analyse $C_{17}H_{18}O_2N_2$:

Calc. % : C 73,18 H 6,50 N 10,04
Tr. : 72,26 6,55 10,04.

RMN: δ × 10⁶/TMS dans $CDCl_3$, NH_2 à 5,83 (autres valeurs voir tableau I).

IR: νNH_2 à 3 430 et 3 180 cm⁻¹, νC = O amide tertiaire 1 653 cm⁻¹, νC = O amide primaire 1 705 cm⁻¹.

Amide **14** (R = NO_2-). F = 133° (*n*-butanol); Rdt = 87 %.

Analyse $C_{17}H_{17}O_4N_3$:

Calc. % : C 63,02 H 5,29 N 12,97
Tr. : 61,99 5,32 12,78.

RMN: δ × 10⁶/TMS dans $CDCl_3$, NH_2 à 6,26.

IR: νNH_2 3 340 et 3 447 cm⁻¹, νC = O amide tertaire 1 658 cm⁻¹, νC = O amide primaire 1 693 cm⁻¹.
νas-NO_2 1 526 cm⁻¹. νs-NO_2 1 349 cm⁻¹.

3) *Préparation des acides* **15**.

Les acides **15** peuvent être préparés avec de médiocres rendements par désamination nitreuse des amides **14** selon la méthode de Bouveault (13). Dans le cas présent il est préférable d'utiliser la méthode suivante : on dissout 2 g de nitrile dans 20 g d'acide trifluoracétique. Après 2 h d'agitation à température ambiante on coule lentement cette solution dans un excès d'eau, sous vive agitation. Il se sépare un précipité qui est filtré, lavé à l'eau, puis purifié par dissolution dans une solution de $NaHCO_3$ à 5 % et reprécipitation par HCl 1/1; l'acide est recristallisé dans un mélange H_2O/C_2H_5OH.

Acide **15** (R = H). F = 185°; Rdt = 94 % (par rapport au nitrile).

Analyse $C_{17}H_{17}O_3N_2$:

Calc. % : C 72,92 H 6,12 N 5,00
Tr. : 72,05 6,09 5,03.

RMN: δ × 10⁶/TMS dans $CDCl_3$ du proton carboxylique : 9,92.

IR: νOH bande large entre 2 600 et 3 300 cm⁻¹, νC = O amide tertiaire 1 638 cm⁻¹ νC = O carboxylique 1 715 cm⁻¹.

Acide **15** (R = NO_2). F = 183°; Rdt = 89 %.

Analyse $C_{17}H_{16}O_5N_3$:

Calc. % : C 61,94 H 4,96 N 8,62
Tr. : 61,94 4,96 8,61.

RMN: δ × 10⁶/TMS dans $CDCl_3$, COOH : 10,45.

IR: νOH bande large entre 2 600 et 3 300 cm⁻¹, νC = O amide tertiaire 1 651 cm⁻¹, νC = O carboxylique 1 712 cm⁻¹, νas-NO_2 1 528 cm⁻¹. νs-NO_2 1 380 cm⁻¹.

Nous remercions le CNRS dont le soutien matériel et le service de microanalyse ont permis la réalisation de ce travail, ainsi que M. Perol pour sa collaboration dans la prise des spectres IR.

Bibliographie.

(1) G. Kille et J. P. Fleury, *Bull. Soc. chim.*, p. 4619.
(2) A. Reissert, *Ber.*, 1905, **38**, 1603.
(3) A. Kaufmann et P. Dandliker, *Ber.*, 1913, **46**, 2924.
(4) R. L. Cobb et W. E. McEwen, *J. amer. chem. Soc.*, 1955, **77**, 5042.
(5) W. E. McEwen, J. V. Kindall, R. N. Hazlett et R. H. Glazner, *J. amer. chem. Soc.*, 1951, **73**, 4591.
(6) R. D. Haworth et W. H. Perkin, *J. chem. Soc.*, 1925, **127**, 1434.
(7) T. K. Liao et W. E. McEven, *J. org. Chem.*, 1961, **27**, 5257.
(8) T. T. Yee, W. E. McEwen et A. P. Wolf, *Tetrahedron Letters*, 1965, **35**, 3115.
(9) E. K. Evanguelidou et W. E. McEwen, *J. org. Chem.*, 1966, **31**, 4110.
(10) H. V. Daeniker et J. Druey, *Helv. chim. Acta*, 1962, **45**, 2441.
(11) G. Singh et S. Singh, *Tetrahedron Letters*, 1964, **50**, 3789.
(12) R. J. Gillespie et T. Birchall, *Canad. J. Chem.*, 1963, **41**, 148.
(13) H. Henecka dans *Houben-Weyl-Muller*, 1952, **8**, 432.
(14) M. Ohta et H. Kato, *Nippon Kagaku Zasshi*, 1965, **86**, 671.

Imprimé avec le périodique *Bulletin de la Société Chimique de France*. Autorisation S. 7. Dépôt légal : N° 3917 4e trimestre 1967.
Masson et Cie éditeurs, Paris. *Imprimé en France.*

Extrait du *Bulletin de la Société Chimique de France*, 1968, n° 2, p. 631

N° 99. — Hétérocyclisation des nitriles α-acylamines.
IV. — Sur les possibilités d'obtention des imino-5 diaryl-2,3 oxazolines mésoioniques,

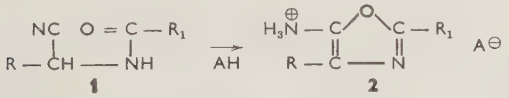
par Pierre Roesler et Jean-Pierre Fleury.

(Laboratoire de Chimie Organique Générale. École Supérieure de Chimie, 68-Mulhouse.)

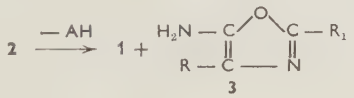
(*Manuscrit reçu le* 26.7.67.)

Le passage des trifluoracétates et chlorhydrates d'imino-5 oxazolines ou d'amino-5 oxazoles diversement substitués aux imino-5 oxazolines mésoioniques correspondantes a été étudié. Les bases libres correspondant aux sels d'imino-5 diméthyl-4,4 diaryl-2,3 oxazolines n'existent pas et le traitement basique conduit à l'ouverture du cycle. Les bases dérivant des sels d'imino-5 triaryl-2,3,4 oxazolines ont été mises en évidence, mais sont très instables. Il en est de même des imino-5 diaryl-2,3 oxazolines. La substitution électrophile en 4 de ces dernières par un reste trifluoracétyle conduit aux imino-5 diaryl-2,3 trifluoracétyl-4 oxazolines, bases mésoioniques isolables et dont la structure est mise en évidence par RMN, IR et UV.

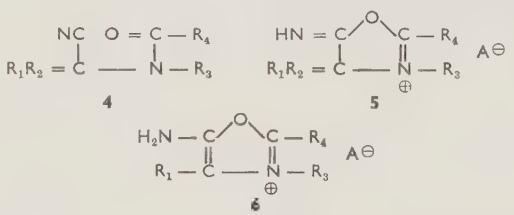
L'un d'entre nous a montré récemment (1) que l'action d'une molécule d'acide fort AH sur un α-acylaminonitrile **1** conduit à des sels d'amino-5 oxazoles **2**. Les dérivés salifiés **2**, par perte d'une molécule d'acide AH, conduisent



alors à un mélange des nitriles de départ **1**, et des amino-5 oxazoles **3**, en proportions variables selon la nature du reste R_1.

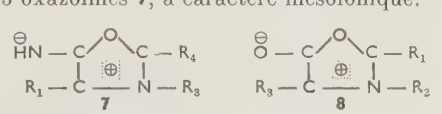


Les études que nous avons entreprises sur des α-acylaminonitriles **4** substitués à l'azote amidique ont déjà montré (2) que cette substitution ne constituait pas un facteur susceptible d'empêcher la cyclisation, l'action d'une molécule d'acide fort AH conduisant alors à des dérivés de type **5** ou éventuellement **6** (si $R_2 = H$).



On peut alors se demander quel sera le comportement des dérivés **5** ou **6** vis-à-vis de tout traitement destiné à provoquer le départ d'une molécule d'acide AH. Dans le cas où R_1 et $R_2 \neq H$, un tel traitement ne peut que provoquer l'ouverture du cycle.

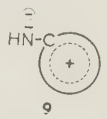
Dans le cas où $R_2 = H$, on peut envisager la formation d'imino-5 oxazolines **7**, à caractère mésoionique.



Les composés **8**, qui possèdent le même squelette hétérocyclique que les dérivés **7** mais avec un oxygène extra

cyclique à la place du groupe NH, sont déjà bien connus (3, 4, 5, 6).

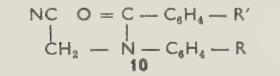
Par ailleurs, les divers hétérocycles mésoioniques possédant un azote extracyclique non substitué **9**, obtenus par action d'un acide fort AH, n'ont été isolés qu'à l'état de sels **9**, AH (7, 8, 9, 10, 11).



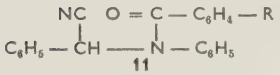
9

Il n'existe que deux exemples de bases **9** à l'état libre, le diméthyl-1,3 imino-5 tétrazole (12, 13) et l'imino-3 méthyl-4 phényl-5 thiodiazoline-1,2,4 (14). On connaît par contre de nombreuses bases libres de type **9** substituées à l'azote extracyclique (15, qui donne une bibliographie).

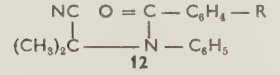
Le présent mémoire a pour but l'étude des possibilités d'obtention de dérivés mésoioniques de type **7** et plus généralement la réactivité des sels **5** ou **6**. Nos études ont porté sur deux catégories de dérivés salifiés (**5** ou **6**, $A^{\ominus} = CF_3COO^{\ominus}$ et **5** ou **6**, $A^{\ominus} = Cl^{\ominus}$) obtenus à partir de trois classes de nitriles (**10**, **11**, **12**) différemment substitués sur le carbone en α du groupe C ≡ N.



10 **10a** R = R′ = H
10b R = H, R′ = p-NO_2
10c R = p-CH_3, R′ = H
10d R = p-Cl, R′ = H



11 **11a** R = H
11b R = p-CH_3
11c R = p-NO_2



12 **12a** R = H
12b R = p-NO_2

Nous décrirons successivement la réactivité des trifluoracétates, celle des chlorhydrates et les produits qui en résultent.

I. — Réactivité des trifluoracétates 5 ou 6 ($A^- = CF_3COO^-$).

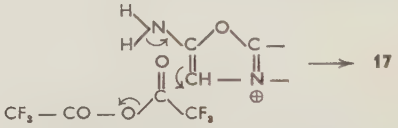
1) *Dérivés des nitriles* **10**.

Nous résumons dans le schéma ci-dessous les réactions qui illustrent les propriétés de ces sels.

Par traitement des nitriles **10** à l'acide trifluoracétique contenant des traces d'eau on observe d'abord (2) la formation d'amides **15** et ensuite la formation du dérivé hétérocyclique **14**. Ce dernier peut également s'écrire sous sa forme tautomère **13**, mais dans le milieu trifluoracétique envisagé l'équilibre est déplacé dans le sens de l'amino-oxazole **14**. Par ailleurs, l'hydrolyse des sels **13** ou **14** permet d'isoler les amides **15**. L'apparition d'amide ne peut s'expliquer par un passage direct nitrile amide, compte tenu de la rapidité de la réaction et des conditions opératoires (température ambiante). Il faut admettre la formation intermédiaire d'un sel **13**, qui subit une attaque nucléophile sur le carbone 5 par les faibles quantités d'eau présentes.

Il s'agit vraisemblablement d'une réaction réversible, l'équilibre étant déplacé dans le sens de la forme ouverte amide en milieu acide trifluoracétique. En effet aucune cyclisation n'est observée par traitement des amides **15** à l'acide trifluoracétique.

Mais l'addition d'anhydride trifluoracétique déplace l'équilibre par consommation de l'eau, la forme cyclisée **14** subissant à son tour une substitution électrophile bien connue dans le domaine des oxazolones (réaction de Dakin-West).

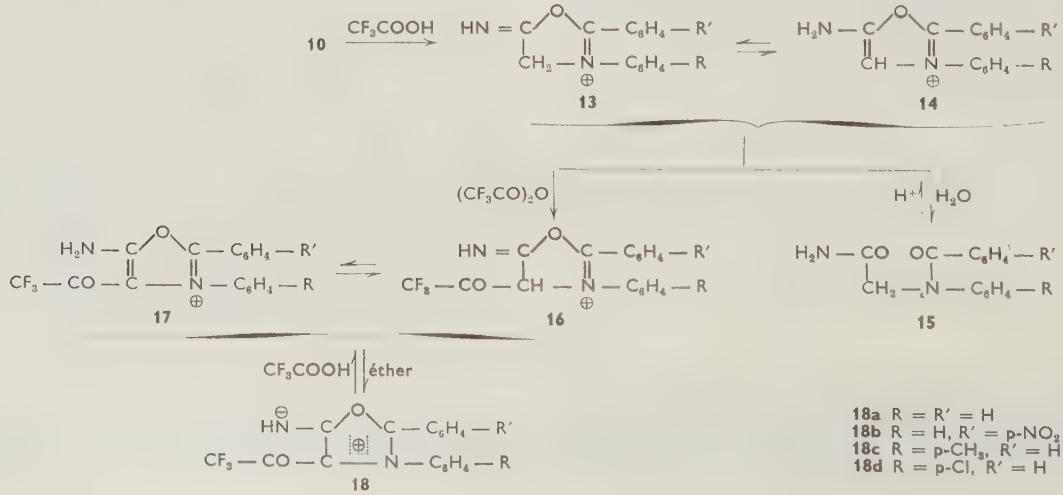


Les trifluoracétates **17** n'ont pu être isolés à l'état cristallisé, mais le traitement à l'éther sec des masses pâteuses faiblement colorées en jaune, obtenues par évaporation de l'acide trifluoracétique, conduit à des solides colorés. Ces solides ne sont autres que les bases mésoioniques **18**, comme le montrent les données analytiques et spectroscopiques (tableau I).

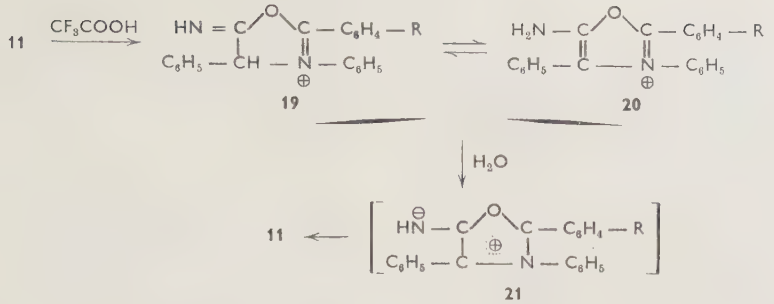
L'introduction d'un groupement trifluoracétyle modifie donc profondément les propriétés des sels du type **14** ou **13** :

— L'équilibre amino-oxazole/imino-oxazoline est déplacé vers la forme imino **16**, qui a pu être mise en évidence sans ambiguïté par RMN.

— Le proton fixé sur C_4 (ou sur l'azote de la forme tautomère) est devenu très labile. Une base de Lewis même très faible (éther) conduit à la base mésoionique correspon-



18a R = R′ = H
18b R = H, R′ = p-NO_2
18c R = p-CH_3, R′ = H
18d R = p-Cl, R′ = H



dante alors que le traiement aqueux du dérivé non substitué conduit à l'amide;

— L'imino-oxazoline mésoionique **18** est elle-même stabilisée par le groupement trifluoracétyle, ce qui permet la manipulation et la purification de ces dérivés normalement très instables (voir ci-dessous).

Enfin le caractère basique de la structure **18** est mis en évidence par le retour aux sels **16**, par simple dissolution dans l'acide trifluoracétique.

2) *Dérivés des nitriles* **11**.

Pour les sels obtenus par traitement à l'acide trifluoracétique des nitriles **11** il n'a pas été possible de choisir entre les deux structures tautomères **19** ou **20** (2).

Par traitement aqueux des solutions trifluoracétiques de **19** ou **20** (dispersion dans un excès d'eau pure ou légèrement alcalinisée au bicarbonate de sodium) on recueille des masses pâteuses très vivement colorées (jaunes ou orangées suivant R). Mais toutes les tentatives de recristallisation ou de purification de ces pâtes en vue de l'obtention des bases mésoioniques **21** pures conduisent invariablement aux nitriles **11** de départ. Ceci semble indiquer que l'attaque nucléophile sur C_5 observée dans le cas précédent est défavorisée par la substitution phényle en 4.

Les indices suivants nous permettent toutefois de conclure à une structure **21** des produits bruts d'hydrolyse:

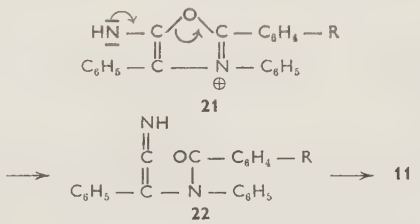
— coloration de ces pâtes (les nitriles **11** n'absorbent pas dans le visible),

— examen en RMN des solutions de **21** brut dans $CDCl_3$: sur des solutions fraîches on ne met en évidence que de faibles quantités de nitrile **11** détecté par le pic CH (entre 6,70 et 6,95 $\times 10^{-6}$), mais cette quantité croît en fonction du temps. Par ailleurs, il existe à côté du signal CH_3 du nitrile **11** (R = CH_3) un deuxième pic CH_3 dû à la base **21** (R = CH_3), ce dernier diminuant en fonction du temps.

— présence d'une absorption — NH entre 2 800 et 3 300 cm^{-1}.

L'action d'un réactif nucléophile provoque donc, comme dans le cas du sel **16**, le départ d'un proton (il n'y a pas attaque sur le C_5), mais la base mésoionique **21** n'est pas stabilisée; l'isomérisation, avec formation primaire de la cétène-imine **22** tautomère du nitrile **11**, se fait lentement à température ambiante dans un solvant peu polaire et bien plus rapidement dans l'alcool à ébullition.

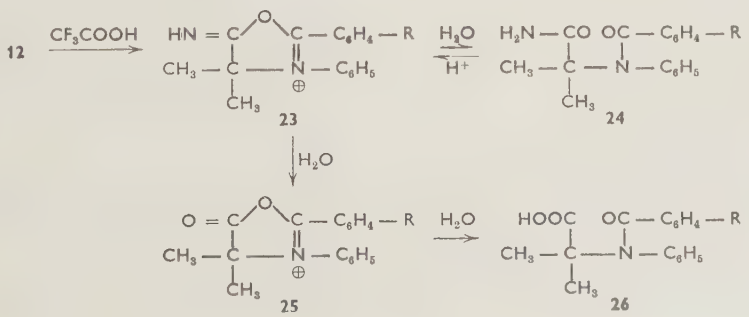
Des trifluoracétates cristallisés **19** (ou **20**) n'ont pas pu être obtenus par simple évaporation des solutions trifluoracétiques (difficultés d'élimination de CF_3COOH résiduaire). Le cas de **19** ou **20** (R = *p*-NO_2) fait exception; le traitement à l'éther de la masse pâteuse orangée (forme sous laquelle se présente le trifluoracétate brut **19** ou **20**, R = *p*-NO_2) permet d'isoler un solide cristallin rouge vif. Ce dérivé n'est pas la base libre attendue **21** (R = *p*-NO_2),



mais un trifluoracétate pur de stœchiométrie rigoureuse, comme le montrent le dosage acidimétrique de CF_3COOH et les données spectroscopiques. Il apparaît donc que dans ce cas l'éther est une base trop faible pour arracher un proton (comme cela se produisait pour les sels **16**). Il n'a joué ici qu'un rôle de solvant de l'acide résiduaire, le trifluoracétate **19** ou **20** étant insoluble dans l'éther du fait de la présence du reste *p*-NO_2 ce qui permet de l'isoler à l'état pur. La solubilité dans l'éther des trifluoracétates des nitriles **11** *a* et **11** *b* est par contre trop grande et ne permet pas la précipitation des sels par un traitement identique.

3) *Dérivés des nitriles* **12**.

On a déjà vu (2) que le traitement à l'acide trifluoracétique du nitrile **12** *a* conduit au dérivé cyclisé **23** (R = H); dans le cas de **12** *b* il se forme initialement une certaine quantité d'acide **26** (R = *p*-NO_2), le dérivé **23** (R = *p*-NO_2) se faisant normalement à partir du nitrile restant après épuisement de l'eau contenue dans CF_3COOH. D'autre part le traitement aqueux des solutions de **12** *a* et **12** *b* dans CF_3COOH conduit aux acides correspondants **26**; contrai-



rement à ce qui se passait pour les nitriles **10**, on n'isole ici à aucun moment les amides **24**. On constate par ailleurs que ces amides **24** peuvent se cycliser en milieu trifluoracétique. Les deux méthyles en α favorisent apparemment le départ d'une molécule d'eau (voir le schéma donné pour le dérivé non substitué) et l'équilibre amide ouverte/sel cyclisé est ici déplacé en faveur de ce dernier. Comme il n'y a plus de protons disponibles sur le carbone C_4, l'action d'une base comme l'eau ne pourra se faire que par attaque nucléophile sur le carbone C_5. Celle-ci peut provoquer, soit l'ouverture du cycle avec formation de l'amide, soit l'élimination d'ammoniac avec formation du sel d'oxazolone **25**. Mais comme l'amide **24** se cyclise en milieu acide trifluoracétique et que d'autre part la formation de l'oxazolone **25** est irréversible, la réaction évolue dans le sens **23** → **25**; l'oxazolone **25** est elle-même ouverte par attaque nucléophile sur C_5, et ce de façon irréversible; en effet la transformation **26** → **25** est impossible en milieu acide trifluoracétique. Seule l'addition d'un agent anhydrisant $[(CF_3CO)_2O]$ permet de réaliser cette transformation.

II. — Réactivité des chlorhydrates 5 ou 6, $A^- = Cl^-$.

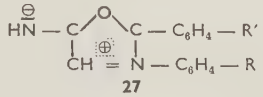
L'élimination de l'acide chlorhydrique contenu dans les chlorhydrates **5** ou **6** peut se faire selon deux méthodes générales.

A) en phase homogène, par dissolution du chlorhydrate dans un mélange eau/dioxanne et neutralisation au bicarbonate.

B) en phase hétérogène, par traitement aqueux à 80° du chlorhydrate.

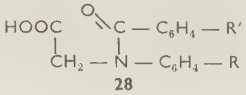
1) *Dérivés des nitriles* **10**.

Le traitement des chlorhydrates **13** ou **14** par la méthode A conduit, après une série de réactions colorées, à un produit de dégradation principalement constitué d'amide **15**. Par contre, en suivant la méthode B, on peut isoler des composés pulvérulents fortement colorés (rouge pour R = R′ = H, rouge orangé pour R = H, R′ = *p*-NO_2, rouge-violet pour R = *p*-CH_3, R′ = H, rouge-brun pour R = *p*-Cl, R′ = H). Ces vives colorations sont les seuls éléments qui permettent de postuler l'existence intermédiaire de dérivés du type **27**. En effet ces composés sont



27

une fois de plus impurifiables. Après chauffage dans l'alcool à ébullition, on isole un produit de dégradation identique à celui obtenu par la méthode A. Ce produit contient de l'amide **15**; on relève également la présence de produits acides (acides du type **28** ou produits de dégradation de ceux-ci par coupure au niveau de la fonction amide).



28

2) *Dérivés des nitriles* **11**.

Le traitement des chlorhydrates **19** ou **20** par les méthodes A ou B conduit dans les deux cas à des produits pulvérulents colorés (jaune pour R = H et R = *p*-CH_3, orangé pour R = *p*-NO_2). Ces produits sont identiques par leurs propriétés aux dérivés colorés obtenus par traitement aqueux des trifluoracétates **19** ou **20**.

3) *Dérivés des nitriles* **12**.

Le traitement aqueux des chlorhydrates donne les mêmes résultats que celui des trifluoracétates.

La très grande instabilité de tous ces chlorhydrates et des bases qui leur correspondent explique les échecs enregistrés lors de toutes les tentatives de substitution (acétylation, benzoylation, etc...) sur l'azote extracyclique.

III. — Données spectroscopiques concernant les composés mésoioniques isolés.

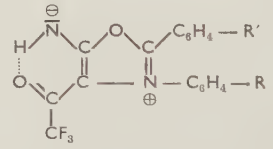
1) *Données IR.*

Les principales bandes d'absorption des imino-5 trifluoracétyl-4 oxazolines **18** et leur attribution font l'objet du tableau I.

Ce tableau appelle les remarques suivantes :

— les bandes νC — F symétriques et asymétriques ont été attribuées conformément aux données de la littérature sur les composés possédant un groupe-CF_3 (16, 17, 18, 19);

— on s'attendrait normalement pour le groupe trifluorométhylcarbonyle à une valeur de νC = O voisine de 1 800 cm^{-1} (20, 4, 18, 19). Dans notre cas la bande νC = O se situe dans la région 1 565-1 655 cm^{-1}, région dans laquelle se trouvent également les bandes νC = N et νC = C; c'est pourquoi nous n'avons pas attribué de façon précise l absorption C = O. Un tel déplacement vers les faibles fréquences de la νC = O s'explique d'une part par la conjugaison avec la double liaison en α, et d'autre part la forte chélation interne due à l'hydrogène du NH :



Les valeurs de νNH correspondent d'ailleurs bien avec les valeurs généralement admises pour les NH associés.

Le composé **19** ou **20** (R = *p*-NO_2) peut être considéré comme un composé mésoionique dans la mesure où il répond à la formule brute **21** (R = *p*-NO_2), CF_3COOH; rappelons également que les composés du type **9**, AH sont qualifiés de mésoioniques par la littérature quoique n'étant isolés qu'à l'état de sels. Dans notre cas une structure salifiée du type **19** ou **20** apparaît comme certaine. Dans CF_3COOH libre les bandes νC = O apparaissent à 1 830 et 1 792 cm^{-1} (19). Pour le composé **19** ou **20** (R = *p*-NO_2) il n'y a aucune bande dans cette région. Or on sait que la fréquence des bandes C = O diminue fortement quand on passe de la forme — COOH à la forme $-COO^{\ominus}$. Les valeurs de νC = O dans $-COO^{\ominus}$ sont situées entre 1 550 et 1 610 cm^{-1} (16), valeurs qui doivent être augmentées par la présence des trois fluors en α. Nous observons deux fortes bandes à 1 698 et 1 662 cm^{-1}. Les autres absorptions attribuées sont : $\nu_{as}NO_2$ à 1 524 cm^{-1}, $\nu_s NO_2$ à 1 339 cm^{-1}; νC — F à 1 202, 1 162 et 1 110 cm^{-1}, νNH_2 (ou NH), bande large et profonde entre 2 500 et 3 400 cm^{-1}; enfin une absorption à 1 554 cm^{-1} peut être attribuée à une δNH_2 (ou NH).

TABLEAU I

Imino-5 trifluoracétyl-4 oxazolines **18**.

Composés		**18***a*	**18***b*	**18***c*	**18***d*
IR en cm^{-1}	νNH	3 205	3 207	3 201	3 192
	Région des doubles liaisons (νC = O, νC = N, νC = C)	1 629 1 604 1 589 1 585 1 574	1 654 1 645 1 611 1 591 1 580	1 628 1 599 1 588 1 578 1 572	1 635 1 602 1 589 1 578 1 570
	νC — F	1 258 1 186 1 152 1 140	1 261 1 194 1 165 1 138	1 262 1 185 1 159 1 130	1 259 1 192 1 160 1 124
	divers		*vas* NO_2 : 1 532 *vs* NO_2 : 1 356		
UV λ max. (mμ)		346 249 194	384 253 196	340 245 195	346 245 196
RMN $\delta.10^6$/TMS dans $(CD_3)_2CO$	NH	7,45	7,53	7,41	7,48
	protons aromatiques	7,50-7,91	7,64-8,36	7,47-7,82	7,54-7,94

2) *Données RMN.*

Le spectre RMN des composés **18** est extrêmement simple. Dans le chloroforme deutérié il n'apparaît aucun pic en dehors de la zone des CH aromatiques, sauf pour la base 18 *c* (protons méthyliques à $2{,}5 \times 10^{-6}$/TMS). Dans ce cas l'intégration donne pour trois protons méthyliques dix protons (et non neuf) dans la région des CH aromatiques; celle-ci contient par conséquent le signal du groupe NH.

Dans l'acétone deutérié nous avons pu localiser le signal NH qui, dans ce solvant, apparaît à champ légèrement plus élevé; on observe en effet (tableau I) à l'extrême limite de la zone des protons aromatiques un pic bien distinct, qui disparaît par addition d'eau lourde.

3) *Données UV.*

L'absorption dans l'UV a été mesurée sur des solutions alcooliques des bases **18**. On constate la présence de trois maxima d'absorption; le premier se situe dans la région 340-380 mμ avec un ε de l'ordre de grandeur de 3×10^4, le second dans la région 250 mμ, le troisième dans la région 195 mμ. La position du premier maximum dénote la présence d'un cycle oxazole pour lequel des absorptions dans cette même région ont été observées (1). Toutefois on constate là encore la mauvaise stabilité de ces bases mésoioniques en solution alcoolique. L'intensité du maximum d'absorption dans la région 340- 380 mμ décroît plus ou moins rapidement, suivant la substitution, en fonction du temps (ouverture du cycle comme pour les bases **21**) et il n'est pas possible de donner dans ces conditions une valeur rigoureuse du coefficient d'extinction.

Conclusions.

La réactivité des trifluoracétates et chlorhydrates d'imino-5 oxazolines **5** ou de leurs tautomères **6** (pour $R_2 = H$) vis-à-vis d'agents nucléophiles dépend essentiellement de la substitution du carbone 4 du cycle oxazole et dans une certaine mesure des conditions expérimentales du traitement.

Le traitement aqueux de ces sels peut se traduire par une attaque nucléophile sur le carbone 5 avec ouverture directe du cycle conduisant à l'amide ($R_1 = R_2 = H$) ou formation de l'oxazolone correspondante qui se coupe ultérieurement en acide ($R_1 = R_2 = CH_3$). Dans le cas $R_1 = H$, $R_2 = CF_3CO —$ ou $R_1 = H$, $R_2 = C_5H_5 —$ le traitement des sels par un agent nucléophile provoque le départ d'un proton avec formation des bases mésoioniques **7** correspondantes. C'est ce qu'on observe également lors du traitement aqueux des chlorhydrates **6** ($R_1 = H$).

Toutefois les bases libres **7** ne sont pas stables dans le cas général : elles s'isomérisent spontanément en solution en leurs nitriles non cyclisés isomères ou s'hydrolysent en amides correspondants. Seules les bases trifluoracétylées en 4 présentent une stabilité suffisante pour permettre leur recristallisation et une détermination correcte de structure.

Pour les sels d'imino-5 oxazolines non substitués sur le carbone 4 ($R_1 = R_2 = H$) nous avons constaté une substitution électrophile de la position 4 par l'anhydride trifluoracétique par exemple. D'autres réactions de type analogue sont certainement possibles sur ces sels et sont actuellement à l'étude au laboratoire.

Partie expérimentale.

1) *Imino-5 trifluoracétyl-4 oxazolines* **18**.

On dissout 5 g de nitrile **10** dans 25 g de $(CF_3CO)_2O$ et 15 g de CF_3COOH. Cette solution est agitée pendant 30 mn à température ambiante; on évapore sous pression réduite l'anhydride et l'acide en excès. La masse résiduaire est alors traitée par un excès d'éther sec sous vive agitation. Le précipité formé est filtré, lavé à l'éther et recristallisé.

18*a* jaune vif; F = 198° (toluène); Rdt = 79 % (par rapport au nitrile); N % Calc. : 8,44 Tr. : 8,29.

18*b* orangé vif; F = 231° (acétone/eau); Rdt = 87 %; N % Calc. : 11,15 Tr. : 11,01.

18*c* jaune pâle; F = 193° (benzène); Rdt = 81 %; N % Calc. : 8,10 Tr. : 7,92.

18*d* jaune vif; F = 203° (toluène); Rdt = 82 %; N % Calc. : 7,64 Tr. : 7,56.

2) *Trifluoracétate* **19** *ou* **20** (R = *p*-NO_2).

On dissout 2 g de nitrile **11***c* dans 20 g d'acide trifluoracétique. Après 30 mn d'agitation à température ambiante, cette solution est soumise à une évaporation sous pression réduite pour éliminer l'acide en excès. La masse résiduaire orangée est alors traitée sous vive agitation par un excès d'éther sec. Il se forme un précipité cristallin rouge vif qui est filtré et lavé à l'éther (F déc = 95°, Rdt = 97 %).

Dosage de l'acide trifluoracétique libéré en solution par le trifluoracétate : on dissout 235,6 mg — soit 0,500 × 10^{-3} mole — de trifluoracétate **19** ou **20** (R = *p*-NO_2) dans 40 cm³ d'acétone et 15 cm³ H_2O (pH de cette solution colorée en orange : 3,90). Le dosage de l'acidité se fait par la soude N/20 sous atmosphère d'azote. Au fur et à mesure de l'addition de soude, la solution se décolore et il apparaît un précipité cristallin. On a consommé à la neutralité 0,503 × 10^{-3} mole NaOH (quantité théorique : 0,500 × 10^{-3} mole). Le poids du précipité récupéré — qui est du nitrile **11***c* pur — est de 177,2 mg (quantité théorique : 0,500 × 10^{-3} mole = 178,5 mg).

3) *Traitement des trifluoracétates.*

Dérivés des nitriles **10**.

On dissout 2 g de nitrile dans 20 g d'acide trifluoracétique. Après 2 h d'agitation à température ambiante on coule lentement cette solution dans un excès d'eau, sous vive agitation. Il se sépare un précipité qui est filtré, lavé à l'eau et recristallisé dans l'alcool à 96°. Le composé incolore ainsi recueilli est l'amide **15**. Rdt = 87 % pour R = R′ = H, 84 % pour R = *p*-CH_3 R′ = H.

Dérivés des nitriles **11**.

On utilise la même méthode. On recueille cette fois-ci un précipité pâteux vivement coloré qui a été utilisé à l'état brut pour les mesures spectroscopiques. Par ébullition dans l'alcool à 96° on retombe quantitativement sur le nitrile **11**.

Dérivés des nitriles **12**.

Voir (2), partie expérimentale.

4) *Traitement des chlorhydrates.*

Exemple de traitement par la méthode A. On dissout 5 g de chlorhydrate **19** ou **20** (R = H) dans 160 cm³ de dioxanne et 40 cm³ d'eau. On ajoute alors une solution aqueuse à 5 % de bicarbonate de sodium jusqu'à neutralité. Il apparaît simultanément un précipité pâteux jaune vif qui est filtré et lavé à l'eau. PF à partir de 70 °C. Toutes les tentatives de purification (recristallisation, chromatographie sur colonne) échouent. Par ébullition dans l'alcool à 96° on retombe sur le nitrile **11***a*.

(*N.B.* Si on traite le même chlorhydrate par la méthode B, le dérivé coloré brut fond à partir de 115 °C; mais ses propriétés sont identiques).

Exemple de traitement par la méthode B. On disperse 5 g de chlorhydrate **13** ou **14** (R = *p*-CH_3 R′ = H) dans 100 cm³ d'eau à 80° sous vive agitation. Le produit en suspension devient progressivement jaune, orangé puis rouge. Après 30 mn on recueille un produit rouge-violet qui est lavé à l'eau. F : à partir de 96°. Les tentatives de purification échouent. Par ébullition dans l'alcool à 96° on recristallise l'amide **15** (R = *p*-CH_3 R′ = H).

5) *Conditions opératoires des mesures spectrométriques.*

IR : Les échantillons dispersés en pastille de KBr ou CsBr ont été étudiés sur un spectrophotomètre Beckmann IR 12.

RMN : Les spectres ont été effectués en solution dans le deutériochloroforme ou d'hexadeutérioacétone sur un appareil Varian A-60-A avec le tétraméthylsilane comme référence interne.

UV : Les échantillons en solutions 10^{-3} M dans l'alcool à 96° ont été étudiés sur un spectrophotomètre Beckmann DK 2. Épaisseur de la cuve 0,1 cm.

Nous remercions le CNRS dont le soutien matériel a permis la réalisation de ce travail ainsi que M. Perol pour sa collaboration dans la prise des spectres IR.

Bibliographie.

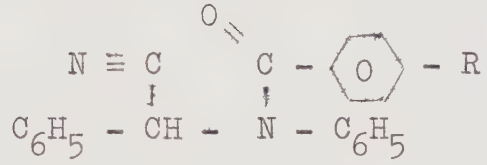
(1) G. Kille et J. P. Fleury, *Bull. Soc. chim.*, 1967, p. 4619.
(2) P. Roesler et J. P. Fleury, *Bull. Soc. chim.*, 1967, p. 4624.
(3) A. Lawson et D. H. Miles, *J. chem. Soc.*, 1959, p. 2865.
(4) H. Gotthardt, R. Huisgen et F. C. Schaefer, *Tetrahedron Letters*, 1964, **10**, 487.
(5) R. Huisgen, H. Gotthardt, H. O. Bayer et F. C. Schaefer, *Angew. Chem.*, 1964, **76**, 185.
(6) G. Singh et S. Singh, *Tetrahedron Letters*, 1964, **50**, 3789.
(7) P. Brookes et J. Walker, *J. chem. Soc.*, 1957, p. 4409.
(8) H. Kato, H. Hashimoto et M. Ohta, *J. chem. Soc. Japan*, 1957, **78**, 707.
(9) V. F. Visaleva et V. G. Yashunskii, *Khim. Nauka i Prom.*, 1959, p. 678.
(10) M. Ohta et M. Sugiyama, *Bull. chem. Soc. Japan*, 1963, **36**, 1437.
(11) K. Ichimura et M. Ohta, *Bull. chem. Soc. Japan*, 1965, **38**, 707.
(12) J. H. Bryden, R. A. Henry, W. Finnegan, R. H. Boschan, W. S. McEwan et R. W. Van Dolar, *J. amer. chem. Soc.*, 1953, **75**, 4863.
(13) R. A. Henry, W. Finnegan et E. Lieber, *J. amer. chem. Soc.*, 1954, **76**, 2894.
(14) J. Gœrdeler et W. Roth, *Chem. Ber.*, 1963, **96**, 534.
(15) M. Ohta et H. Kato, *Nippon Kagaku Zasshi*, 1965, **86**, 661.
(16) C. N. R. Rao, *Chemical applications of IR spectroscopy*, Acad. Press, 1963.
(17) Y. Yukawa, *Handbook of organic structural analysis*, W. A. Benjamin, Inc., 1965.
(18) R. E. Kagarise, *J. chem. Phys.*, 1957, **27**, 519.
(19) C. V. Berney, *Spectrochim. Acta*, 1965, **21**, 1809.
(20) R. N. Haszeldine, *Nature*, 1951, **168**, 1028.

Imprimé avec le périodique *Bulletin de la Société Chimique de France*.
Autorisation S. 7. Dépôt légal : N° 3917, 1e trimestre 1968.
Masson et Cie éditeurs, Paris.

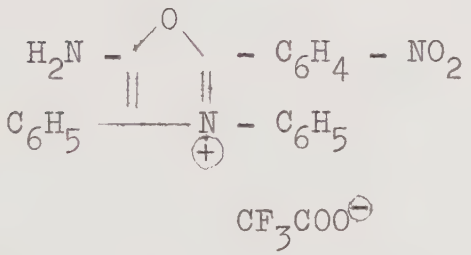
Imprimé en France.

CONCLUSION

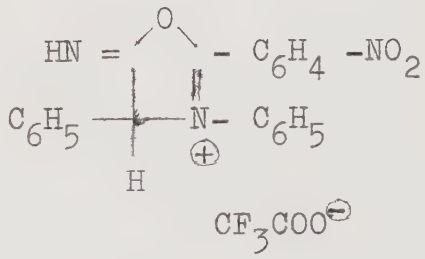
Nous voudrions tout d'abord, sur la suggestion de Monsieur le Professeur J.LEHN, revenir sur un point précis. Ce point concerne la structure des sels résultant de l'action d'un acide fort sur les nitriles de la série



On a vu que ni les spectres I.R. effectués sur les chlorhydrates solides ni les études R.M.N. entreprises sur les trifluoracétates en solution n'ont permis de trancher entre les deux formes tautomères amino-5 oxazole et imino-5 oxazoline. Cette distinction est possible dans un cas précis. Nous disposons en effet d'un trifluoracétate cristallisé de stoechiométrie rigoureuse répondant à la formule brute $C_{21}H_{15}N_3O_3$, CF_3COOH correspondant aux formes tautomères (1) ou (2).



(1)



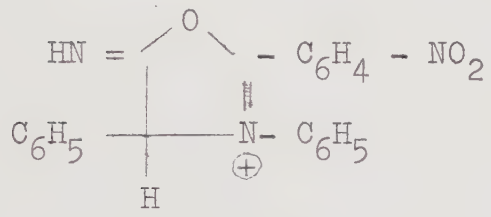
(2)

Si l'on examine ce produit en R.M.N., à la forme (1) doivent correspondre un pic NH_2 (deux protons) et un massif aromatique (quatorze protons), tandis que la forme (2) implique la présence d'un pic NH (un proton) et d'un massif aromatiques + CH (quinze protons). Le spectre d'une solution fraîchement préparée du trifluoracétate dans l'hexadeutériodimethylsulfoxyde présente l'allure suivante:

- un pic très arrondi centré à $12,58 \times 10^{-6}$ correspondant à un proton
- un massif situé entre 6,91 et $8,25 \times 10^{-6}$ correspondant à quinze protons
  (donc aromatiques + CH).

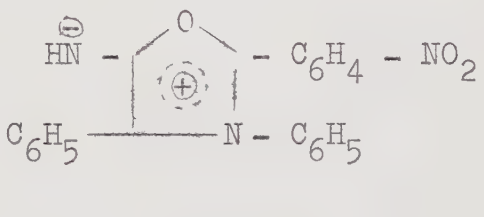
Un tel résultat implique donc la structure imino-5 oxazoline (2) qu'il n'est pas interdit d'extrapoler aux sels dérivés des autres nitriles de cette classe.

L'évolution du spectre dans le temps n'est pas moins intéressante; elle est interprêtée selon le schéma réactionnel ci-dessous



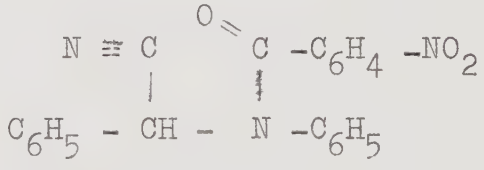
$CF_3COO^{\ominus}$

étape 1



$+ CF_3COOH$

étape 2



$+ CF_3COOH$

étape 3

A la première étape correspondent les données citées plus haut. La seconde étape est justifiée par deux modifications: le pic arrondi initialement centré à $12,58 \times 10^{-6}$ s'affine,

est légèrement déplacé vers les champs plus faibles et surtout, son integration correspond à plus d'un proton; l'allure du massif aromatique + CH est modifiée. Enfin à la troisième étape il n'y a plus qu'un proton carboxylique, quatorze protons aromatiques et un proton CH en multiplet, à droite du massif aromatique, caractéristique du nitrile.

La rapidité de cette évolution - qui confirme ce que nous savions déjà du processus de retour des sels cyclisés aux nitriles de départ - dépend bien entendu de la quantité d'eau présente dans le D.M.S.O. d_6 utilisé.

Ce dernier exemple souligne s'il était encore besoin, la remarquable fécondité des techniques R.M.N. En effet, il nous a toujours été possible de suivre "in situ" l'évolution d'une ou de plusieurs réactions successives selon la nature des réactifs introduits. Ces manipulations en tube d'examen ont souvent précédé celles effectuées à l'échelle préparative, les premières orientant les secondes en fonction des indications recueillies. Les données spectrométriques I.R., pour constructives qu'elles soient, n'auraient pu à elles seules permettre de résoudre les problèmes posés.

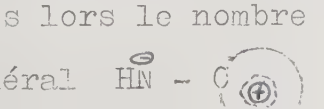
En définitive, l'hétérocyclisation des nitriles α acylaminés N-substitués est toujours possible en milieu acide; elle est même remarquablement facile, particulièrement si l'on compare cette réaction à l'hydrolyse souvent très pénible des nitriles, ou si l'on remarque qu'il n'est même pas nécessaire que se développe un système cyclique conjugué. Par contre l'ouverture de tels cycles est tout aussi facile; leur grande sensibilité vis-à-vis de toute attaque nucléophile ne nous a pas permis d'isoler les imino oxazolines mésoioniques initialement espérées. Dans un cas toutefois, après substitution électrophile par un reste trifluoracétyle, de tels dérivés ont été préparés; encore faut-il signaler que leur stabilité à la conservation dans des conditions normales n'excède pas quelques semaines. On comprend mieux dès lors le nombre extrêmement faible de composés de type général  isolés à ce jour.

TABLE DES MATIERES

	Pages Thèse	Pages Bull.Soc.chim.
INTRODUCTION	1	-
CHAPITRE I. : α-Acylaminonitriles de départ - Préparation, spectres I.R. et R.M.N.	5	545
1. Introduction	5	545
2. Synthèse des nitriles de départ	5	545
3. Etude des α-acylaminonitriles en spectrographie I.R.	6	546
4. Etude des α-acylaminonitriles en R.M.N.	7	547
5. Partie expérimentale	8	548
6. Bibliographie	9	549
CHAPITRE II. : Sur l'hétérocyclisation des nitriles α-acylaminés N-substitués	11	4624
1. Introduction	11	4624
2. Préparation des sels	12	4625
3. Etude de l'hétérocyclisation des α-acylaminonitriles en R.M.N.	12	4625

4. Etude des chlorhydrates solides par spectrophotométrie infrarouge	17	4630
5. Conclusion	17	4630
6. Partie expérimentale	17	4630
7. Bibliographie	18	4631
CHAPITRE III. : Sur les possibilités d'obtention des imino-5 diaryl-2,3 oxazolines mésoioniques	19	631
1. Introduction	19	631
2. Réactivité des trifluoracétates	20	632
3. Réactivité des chlorhydrates	22	634
4. Données spectroscopiques concernant les composés mésoioniques isolés	22	634
5. Conclusion	23	635
6. Partie expérimentale	23	635
7. Bibliographie	24	636
CONCLUSION GENERALE	25	-

Propositions données par la Faculté
ou, éventuellement, seconde Thèse:

"BIOCHIMIE DES FLAVONOIDES"

Strasbourg, le 15 mai 1968
Le Président du Jury,

J.B. DONNET

VU et permis d'imprimer

Strasbourg, le 17 mai 1968

Le DOYEN,
Pour le Doyen,
l'assesseur,

J. FRENKEL